

Diagnósticos y procedimientos en 500 pacientes consecutivos con sospecha clínica de enfermedad pulmonar intersticial

Ferran Morell^a, Leonardo Reyes^a, Gema Doménech^b, Javier de Gracia^a, Joaquim Majó^c y Jaume Ferrer^a

^aServei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Departament de Medicina U.A.B. CIBERES CB 06/036. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^bLaboratori de Bioestadística i Epidemiologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. España.

^cServei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

OBJETIVO: Determinar las tasas de diagnósticos alcanzados con el seguimiento de las directrices actuales y los procedimientos que deben utilizarse para establecer el diagnóstico definitivo mediante la aplicación del nuevo protocolo en la evaluación de los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

PACIENTES Y MÉTODOS: Durante un período de 10 años se evaluó, mediante un único protocolo diagnóstico, a 500 pacientes consecutivos atendidos en una consulta ambulatoria de EPI que presentaban las características de esta enfermedad. Los resultados se introdujeron en una base de datos específica y los diagnósticos de neumonía intersticial idiopática (NII) se establecieron siguiendo los criterios del reciente Consenso.

RESULTADOS: Se estableció un diagnóstico definitivo en 427 pacientes (85%), en 125 de ellos sin procedimientos invasivos y en 302 con procedimientos invasivos. En 73 casos (14,6%) no se alcanzó un diagnóstico definitivo y en estos pacientes se estableció el diagnóstico de neumonía intersticial no clasificable. La NII constituyó el grupo predominante, con 193 casos (39%). Las entidades específicas principales fueron: sarcoidosis (n = 93; 19%), neumonía intersticial usual (n = 84; 17%) y neumonitis por hipersensibilidad (n = 75; 15%). En 30 pacientes (6%) se estableció el diagnóstico de una enfermedad distinta a la EPI (falsa neumonía intersticial). Se realizó un total de 433 procedimientos invasivos en 332 pacientes (66%): biopsia transbronquial en 252 (rendimiento diagnóstico directo: 38% y rendimiento diagnóstico cuando se utilizó para excluir otros diagnósticos específicos: 50%); lavado broncoalveolar en 260 (rendimiento diagnóstico: 5%), y biopsia pulmonar quirúrgica en 141 (rendimiento diagnóstico: 93%). Por lo tanto, siguiendo el protocolo diagnóstico actual, se estableció un diagnóstico definitivo en el 85% de los pacientes; de ellos, en el 25% el diagnóstico se estableció únicamente en función de los datos clínicos y de los criterios de imagen, mientras que en el 60%

se realizó con procedimientos invasivos. En 141 pacientes (28%) fue necesaria la biopsia pulmonar quirúrgica para establecer el diagnóstico.

CONCLUSIONES: La tasa de diagnósticos es elevada cuando se utiliza el protocolo de estudio recomendado. La cuarta parte de los diagnósticos se efectúa mediante criterios clínicos como procedimiento único; sin embargo, otra cuarta parte de los diagnósticos requiere la realización de una biopsia pulmonar quirúrgica.

Palabras clave: Neumonitis intersticial. Procedimientos diagnósticos. Rendimiento diagnóstico. Enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Neumonías intersticiales idiopáticas. Neumonía intersticial usual. Neumonía intersticial no clasificable. Neumonía intersticial no específica. Biopsia pulmonar quirúrgica. Sarcoidosis. Neumonitis por hipersensibilidad. Lavado broncoalveolar..

Diagnoses and Diagnostic Procedures in 500 Consecutive Patients With Clinical Suspicion of Interstitial Lung Disease

OBJECTIVE: To determine the diagnostic yield achieved with the application of current recommendations for evaluating patients with suspected interstitial lung disease (ILD) and the procedures that must be applied to reach a definitive diagnosis.

PATIENTS AND METHODS: Over a 10-year period, 500 consecutive patients attending an ILD outpatient clinic who showed features of diffuse lung involvement were assessed with a single diagnostic protocol. Results were introduced in a dedicated database and diagnoses for idiopathic interstitial pneumonia were established according to a recent consensus classification.

RESULTS: A definitive diagnosis was reached in 427 (85%) patients: in 125 without invasive procedures and in 302 with invasive procedures. In 73 (14.6%) cases a definitive diagnosis was not reached, and patients were placed in the group of unclassifiable interstitial pneumonia. Idiopathic interstitial pneumonia was the predominant group with 193 (39%) patients. The main specific entities included sarcoidosis with 93 (19%) patients, usual interstitial pneumonia with 84 (17%)

Estudio financiado parcialmente por la Fundació Catalana de Pneumologia (FUCA) y por CIBER CB 06/036, Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. F. Morell.

Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Correo electrónico: fmorell@vhebron.net

Recibido: 24-10-2006; aceptado para su publicación: 20-3-2007.

patients, and hypersensitivity pneumonitis with 75 (15%) patients. Thirty (6%) patients were diagnosed with an illness other than ILD (false ILD). In 332 patients, we performed a total of 433 invasive procedures: transbronchial biopsy in 252 (direct diagnostic yield, 38%, or if used also to exclude other specific diagnosis, 50%), bronchoalveolar lavage in 260 (yield, 5%), and open lung biopsy in 141 (yield, 93%). Hence, following the current diagnostic approach, a definitive diagnosis was established for 85% of patients, for 25% solely on clinical grounds and imaging criteria and for 60% on the basis of invasive procedures. Diagnosis by open lung biopsy was still required for 141 (28%) patients.

CONCLUSIONS: The diagnostic yield was high when the recommended study protocol was followed. A quarter of the diagnoses were reached with clinical criteria alone, but another quarter could only be made after open lung biopsy.

Key words: *Interstitial lung diseases. Idiopathic interstitial pneumonias. Unclassified interstitial pneumonia. Nonspecific interstitial pneumonia. Sarcoidosis. Hypersensitivity pneumonitis. Diagnostic yield. Open lung biopsy. Bronchoalveolar lavage.*

Introducción

El término enfermedad pulmonar intersticial (EPI) engloba un grupo heterogéneo de más de 150 entidades clínicas que afectan de manera difusa a los pulmones¹. Son pocos los estudios epidemiológicos realizados sobre la EPI, y en los que se han efectuado ha habido diferencias tanto en los métodos utilizados para establecer el diagnóstico como en la frecuencia de las diversas entidades clínicas estudiadas²⁻⁸. Las directrices diagnósticas propuestas por la American Thoracic Society (ATS)⁹ y la European Respiratory Society (ERS)¹⁰ respecto a las fibrosis pulmonares idiopáticas (FPI) recomiendan el cumplimiento de los protocolos diagnósticos estandarizados y el uso más intensivo de procedimientos diagnósticos invasivos, tales como la biopsia transbronquial y la biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ), siempre que sea necesario. El hecho de que algunas enfermedades carezcan de un tratamiento efectivo, una vez que se ha completado el estudio diagnóstico, ha llevado a que los clínicos rechacen con frecuencia la realización de todos los procedimientos diagnósticos necesarios para llegar a un diagnóstico definitivo¹¹. Esta actitud ha dificultado el conocimiento de la incidencia y la prevalencia reales de las diferentes entidades que constituyen el grupo de las EPI, y también ha hecho que en la práctica clínica el porcentaje de diagnósticos plenamente demostrados sea bajo²⁻⁸.

Además de los 511 casos recogidos en el Registro Español de EPI en los años 2000 y 2001⁸, en España sólo se ha descrito una serie de cierta envergadura constituida por 94 pacientes¹². Este estudio, realizado por nuestro grupo, se publicó en 1982 y tenía como objetivo principal el análisis del rendimiento diagnóstico de la BPQ. En el presente estudio, efectuado 25 años después de aquél, se han seguido las recomendaciones diagnósticas actuales respecto a la EPI¹³ y las clasificaciones de consenso también actuales en relación con las neumo-

nías intersticiales idiopáticas (NII)^{9,10}, con objeto de determinar las tasas de diagnóstico alcanzado mediante el uso de estas recomendaciones y procedimientos que deben aplicarse para establecer un diagnóstico definitivo. Algunas entidades clínicas incluidas en nuestro estudio no son en realidad procesos pulmonares intersticiales; sin embargo, el hecho de que los pacientes con estos cuadros presenten en ocasiones un patrón intersticial difuso en la radiografía de tórax o en la tomografía computarizada (TC) hace que en la práctica se les remita a la consulta ambulatoria de EPI. Por tanto, en la práctica clínica cotidiana estos procesos también se incluyen en el diagnóstico diferencial de estas entidades.

Pacientes y métodos

Pacientes

Entre enero de 1995 y marzo de 2004, en la consulta externa de EPI se estudió a 500 pacientes consecutivos aplicando un protocolo diagnóstico específico y recomendado para esta entidad¹³. En la clasificación de los pacientes se tuvieron en cuenta las nuevas recomendaciones de consenso de la ATS y la ERS para la FPI y la NII^{9,10}. En el estudio se incluyó a todos los pacientes que presentaban características de afectación pulmonar difusa en la radiografía o en la TC.

Protocolo diagnóstico, criterios y clasificación

En una base de datos diseñada específicamente para el estudio se recogieron los datos siguientes: edad, sexo, antecedentes clínicos, antecedentes farmacológicos, antecedentes laborales completos, contacto previo con antígenos o con sustancias potencialmente peligrosas y contacto con animales, especialmente con pájaros y aves de corral. También se recogieron los signos y síntomas detectados en la exploración física inicial. En todos los pacientes se llevaron a cabo las siguientes pruebas analíticas sanguíneas: hemograma, recuento leucocitario total y diferencial, valores de fibrinógeno, enzima conversiva de la angiotensina, anticuerpos antinucleares, calcio y lactato-deshidrogenasa (con sus 5 isoenzimas); además, se determinaron las concentraciones de calcio en muestras de orina de 24 h.

Se llevó a cabo una batería de pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada¹⁴. En los pacientes con sospecha de neumonitis por hipersensibilidad se efectuaron determinaciones de la inmunoglobulina G específica (técnicas de precipitación o enzimo-inmunoanálisis de adsorción), así como pruebas cutáneas específicas y pruebas de provocación bronquial con el antígeno sospechado¹⁵. Las pruebas de función pulmonar se evaluaron mediante los valores de referencia para la población mediterránea¹⁶. Se realizaron a todos los pacientes radiografía de tórax y TC torácica de alta resolución. A los que se consideró indicado, se les efectuó broncofibroscopia y lavado broncoalveolar (LBA) con un estudio citológico consistente en la cuantificación porcentual de los linfocitos T y B, determinación de las subpoblaciones de linfocitos T y, en los casos de sospecha de histiocitosis de células de Langerhans, evaluación de los receptores CD1 específicos. En todos los casos se realizaron cultivos para los microorganismos habituales y para el bacilo de la tuberculosis. En algunos pacientes en que se consideró indicado se llevaron a cabo 4 biopsias transbronquiales (BTB) de manera sistemática. En otros pacientes se realizó una biopsia extrapulmonar para descartar la afectación de órganos diferentes de los pulmones. Cuando tras la realización de todas las pruebas citadas no fue posible establecer un

diagnóstico definitivo y el paciente tenía menos de 75 años de edad, se efectuó una BPQ siempre que no hubiera contraindicaciones y después de obtener el consentimiento del paciente, una vez informado de los beneficios y riesgos del procedimiento.

Análisis estadístico

En el análisis se contemplaron los datos de las variables demográficas, el sexo y la edad, así como los resultados de las pruebas diagnósticas. La distribución de los pacientes en función del tipo de EPI y la distribución de los tipos de EPI se determinaron y expresaron en forma de cifras absolutas y porcentajes. Para la comparación de las variables categóricas y continuas se utilizaron la prueba de la probabilidad exacta de Fisher y la prueba de la t de Student, respectivamente. La significación se estableció con un valor de p bilateral de 0,05. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SAS, versión 8.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, EE.UU.). Los datos se expresaron en forma de valores medios \pm desviación estándar.

Resultados

Diagnóstico, edad y sexo

Entre enero de 1995 y marzo de 2004 se estudió a 500 pacientes consecutivos —276 mujeres (55%) y 224 varones (45%)—, con una edad media \pm desviación estándar de $56,2 \pm 16,3$ años (rango: 12-91 años). En la tabla I se observa que la NI idiopática constituyó el grupo diagnóstico de mayor tamaño. La sarcoidosis fue la entidad clínica diagnosticada con mayor frecuencia, seguida de la NI usual/fibrosis pulmonar idiopática (NIU/FPI) y de la neumonitis por hipersensibilidad. La edad media fue menor en los pacientes con linfangoiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans y sarcoidosis. Por el contrario, la edad media fue más alta en los grupos de pacientes con NI no clasificable y con NIU/FPI. La proporción de varones fue mayor que la de

mujeres en los grupos diagnósticos de NIU/FPI, NI no específica, bronquiolitis respiratoria/NI descamativa e histiocitosis de células de Langerhans. Por el contrario, la proporción de mujeres fue mayor que la de varones en los grupos diagnósticos de sarcoidosis y de neumonitis por hipersensibilidad.

En la tabla II se recoge la prevalencia de los distintos diagnósticos en comparación con la observada en las series de pacientes publicadas en la bibliografía.

Procedimientos y rendimiento diagnóstico

En total se realizaron 433 procedimientos invasivos (LBA, BTB, BPQ y biopsias extrapulmonares) en 332 (66%) de los 500 pacientes; en los 168 restantes (34%) no se llevaron a cabo estos procedimientos. La BTB se efectuó en 252 pacientes (50%), el LBA en 260 (52%) y la BPQ en 141 (28%). Se realizaron biopsias extrapulmonares en 33 pacientes (7%), 30 de los cuales pertenecían al grupo de sarcoidosis. En 142 (28%) fue necesaria la realización de más de un procedimiento diagnóstico invasivo. El rendimiento diagnóstico mayor se obtuvo con la BPQ, que permitió establecer el diagnóstico definitivo en 131 de los 141 pacientes (93%) a los que se efectuó. La siguiente prueba diagnóstica con mayor rendimiento diagnóstico fue la prueba de provocación bronquial con antígenos específicos, que permitió establecer 30 diagnósticos (el 60% de los 50 pacientes en que se llevó a cabo). La BTB mostró hallazgos diagnósticos definitivos en 95 (38%) de los 252 procedimientos realizados; además, teniendo en cuenta los 32 (el 6% de los 500) pacientes con hallazgos clínicos y radiológicos de FPI en los que la BTB facilitó el diagnóstico, al excluir la presencia de granulomas y de otras lesiones características, el rendimiento diagnóstico de la BTB fue del 50%. El LBA fue la prueba con un rendimiento diagnóstico menor y sólo permitió establecer el diagnóstico definitivo en 12 (5%) de 260 pacientes.

TABLA I
Clasificación de los diagnósticos efectuados en 500 pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial

Enfermedades pulmonares intersticiales	Pacientes	Mujeres	Varones	Sexo, p ^a	Edad media (años)	Edad, p ^b
NI idiopática, total	193 (38,6%)	88 (45,6%)	105 (54,4%)	0,0001	63,4 \pm 12,6	0,0001
NIU/FPI	84 (16,8%)	34 (40%)	50 (60%)	0,003	62,8 \pm 11,2	0,0001
NI no específica	19 (3,8%)	6 (32%)	13 (68%)	0,05	59,4 \pm 11,6	0,3
Neumonía organizada criptogénica	9 (1,8%)	7 (78%)	2 (22%)	0,1	53,6 \pm 13,6	0,6
NID/BR	7 (1,4%)	2 (29%)	5 (71%)	0,2	59,1 \pm 12,8	0,6
NI linfocitaria	1 (0,2%)	0	1 (100%)	0,4		
NI no clasificable	73 (14,6%)	39 (53%)	34 (46%)	0,8	66,7 \pm 13,6	0,0001
Sarcoidosis	93 (18,6%)	64 (69%)	29 (31%)	0,003	47,6 \pm 15,5	0,0001
Neumonitis por hipersensibilidad	75 (15%)	47 (63%)	28 (37%)	0,1	48,2 \pm 14,6	0,0001
NI miscelánea	54 (10,8%)	29 (54,7%)	25 (45,3%)	0,5	64,0 \pm 15,4	0,0009
NI asociada a colagenosis	17 (3,4%)	12 (71%)	5 (29%)	0,2	60,5 \pm 14,5	0,2
Neumonía eosinófila crónica	13 (2,6%)	10 (77%)	3 (23%)	0,1	48,9 \pm 20,8	0,1
Histiocitosis de células de Langerhans	13 (2,6%)	3 (23%)	10 (77%)	0,02	36,5 \pm 11,6	0,0001
Bronquiolitis, diversos tipos	7 (1,4%)	3 (43%)	4 (57%)	0,7	49,6 \pm 14,1	0,2
Linfangoiomiomatosis	5 (1,0%)	5 (100%)	0	0,06	34,4 \pm 8,0	0,002
NI falsa	30 (6%)	15 (50%)	15 (50%)	0,5	63,8 \pm 12,5	0,03
Total	500 (100%)	276 (55,2%)	224 (44,8%)		56,2 \pm 16,3	

Los valores se expresan como número de pacientes o media \pm desviación estándar.

BR: bronquiolitis respiratoria; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NI: neumonitis intersticial; NIU: NI usual; NID: NI descamativa.

^aPrueba exacta de Fisher. ^bPrueba de la t de Student.

TABLA II
Diagnósticos de las enfermedades pulmonares intersticiales en series clínicas publicadas^a

	Hospital Vall d'Hebron		España ⁸		Italia ⁷		Flandes ⁵		Alemania ⁶		EE.UU. ²		Hospital Vall d'Hebron ^{b,12}	
Años considerados	1995-2004		2000-2001		1998-1999		1992-1996		1995		1988-1990		1973-1979	
Año de publicación	2008		2004		2001		2001		1996		1994		1982	
Total de pacientes	500		511		1382		362		234		257		94	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
NI idiopática, total	193	38,6	285	55,8	589	42,6	105	29	104	44	141	54,9	35	37,2
NIU/FPI	84	16,8	197	38,6	520	37,6	72	19,8	76	32,4	58	23	31	32,9
NI no específica	19	3,8	9	1,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NOC	9	1,8	53	10,4	69	5,0	0	0	16	6,8	0	0	0	0
BR/NID	7	1,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
NI linfocitaria	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
NI no clasificable	73	14,6	26	5,1	0	0	33	9,1	12	5,1	83	32	1	1,1
Sarcoidosis	93	18,6	76	14,9	403	29,2	112	30,9	83	35,4	30	12	5	5,3
NH	75	15,0	34	6,6	51	3,7	47	12,9	31	13,2	0	0	1	1,1
NI miscelánea	54	10,8	17	3,3	23	1,7	31	8,6	6	2,5	38	14,8	8	8,5
NI asociada a colagenosis	17	3,4	51	9,9	18	1,3	27	7,4	5	2,1	33	13	4	4
Histiocitosis de células de Langerhans	13	2,6	15	2,9	91	6,6	13	3,5	0	0	2	0,8	5	5,3
NEC	13	2,6	9	1,7	26	1,9	0	0	0	0	3	1,2	0	0
Bronquiolitis, diferentes tipos	7	1,4	0	0	11	0,8	0	0	0	0	0	0	1	1,1
Linfangioleiomiomatosis	5	1,0	0	0	35	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0
NI falsa	30	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	18

BR: bronquiolitis respiratoria; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NEC: neumonía eosinófila crónica; NH: neumonitis por hipersensibilidad; NIU: NI usual; NID: NI des-camativa; NOC: neumonía organizada criptogénica.

^aEs necesario tener en cuenta que algunas entidades eran desconocidas en el momento de la publicación de otras series (NII), en las que además no se incluyeron algunas entidades porque no corresponden realmente a una NI (bronquiolitis, NI falsa). ^bSerie en las que se realizó biopsia pulmonar quirúrgica.

TABLA III
Diagnósticos y procedimientos en 500 pacientes con sospecha de EPI

Diagnóstico clínico, sin procedimientos invasivos	
Hallazgos clínicos + imágenes radiológicas + pruebas analíticas + pruebas de la función pulmonar	95 (19,0%)
Hallazgos clínicos + imágenes radiológicas + PFR + PPB (+)	30 (6,0%)
Diagnósticos totales	125 (25,0%)
Diagnóstico con procedimientos invasivos	
Hallazgos clínicos + imágenes radiológicas + pruebas de la función pulmonar + BPQ (+)	131 (26,2%)
Hallazgos clínicos + imágenes radiológicas + pruebas de la función pulmonar + BTB (+)	127 (18,8%)*
Hallazgos clínicos + imágenes radiológicas + pruebas de la función pulmonar + biopsia extrapulmonar (+)	33 (6,6%)
Hallazgos clínicos + imágenes radiológicas + pruebas de la función pulmonar + LBA (+)	12 (2,4%)
Diagnósticos totales	302 (60,4%)
Diagnósticos definitivos totales (procedimientos invasivos + no invasivos)	427 (85,4%)
Sin diagnóstico definitivo	73 (14,6%)

BPQ: biopsia pulmonar quirúrgica; BTB: biopsia transbronquial; LBA: lavado broncoalveolar; PFR: pruebas funcionales respiratorias; PPB: pruebas de provocation bronquial con antígenos específicos.

*En 32 pacientes se estableció el diagnóstico de neumonitis intersticial convencional/fibrosis pulmonar idiopática por las manifestaciones clínicas y radiológicas características, más la BTB para descartar procesos malignos y enfermedades granulomatosas.

Diagnósticos realizados según los criterios clínicos y complementados con diversas pruebas diagnósticas

En la tabla III se muestra el número de pacientes en los que fue posible establecer el diagnóstico mediante procedimientos no invasivos e invasivos. Los 73 (15%) en que no fue posible establecer un diagnóstico definitivo (con o sin estudio anatomopatológico) se incluyeron en última instancia en el grupo de neumonía intersticial no clasificable. En 119 (24%) fue necesario más de un procedimiento diagnóstico invasivo. En los 125 (25%) en que el diagnóstico se estableció sin realización de LBA, BTB, biopsias extrapulmonares o BPQ, los diagnósticos finales fueron neumonitis por hipersensibilidad en 45 casos (el 60% de los pacientes en que se estableció este diagnóstico); neumonía eosinófila crónica en 10 (el 77% de los 13 pacientes en que se estableció este diagnóstico) y NI falsa en 30 pacientes (todos los pacientes en que se estableció este diagnóstico).

Otras entidades diagnósticas

De los 73 pacientes (15%) en quienes no se llegó a establecer un diagnóstico definitivo y que se clasificaron en el grupo de neumonía intersticial no clasificable, 35 de estos 73 presentaban un cuadro de probable FPI-like en función de sus características clínicas y radiológicas, pero en estos pacientes no fue posible realizar procedimientos invasivos o bien, en los casos en que se llevó a cabo alguno de estos procedimientos, las muestras de tejido obtenido no tuvieron características diag-

nósticas. En otro grupo de 30 pacientes con características radiológicas inespecíficas de fibrosis no pudo realizarse un diagnóstico preciso a pesar del estudio del tejido pulmonar obtenido en 6 BPQ y en 19 BTB, y del estudio citológico en 24 LBA. En un último grupo, de 8 pacientes con características radiológicas de fibrosis inespecífica, no se llevó a cabo ningún procedimiento diagnóstico invasivo debido a su edad avanzada o a su negativa a otorgar el consentimiento informado.

En el grupo de NI relacionada con enfermedades del colágeno quedaron incluidos 17 pacientes, 10 de ellos con NI y artritis reumatoide, 2 con NI y espondilitis anquilosante, 2 con NI y dermatomiositis, 2 con NI y lupus y uno con NI y síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias).

En el grupo de NI de carácter misceláneo quedaron incluidos 54 pacientes: 8 con fibrosis pulmonar relacionada con fármacos (6 con amiodarona, uno con metotrexato y el octavo con interferón alfa), 8 con silicosis, 7 con fibrosis difusa y enfisema, 5 con post-síndrome de dificultad respiratoria del adulto, 4 con cuadros pos-radioterapia, 3 con asbestosis, 2 con hipoplasia de células neuroendocrinas, 2 con linfangitis carcinomatosa, 2 con hem siderosis pulmonar, 2 con proteinosis alveolar, 2 con linfoma pulmonar difuso, uno con hemangiomatosis capilar pulmonar, uno con microlitiasis alveolar, uno con linfangiomatosis pulmonar difusa, uno con leiomiomatosis pulmonar metastatizante y uno con vasculitis de tipo poliarteritis nudosa.

Finalmente, en el grupo de NI falsa quedaron incluidos 13 pacientes con bronquiectasias (uno de ellos con aspergilosis broncopulmonar), 9 con fibrosis posttuberculosa bilateral, 4 en los que el infiltrado intersticial desapareció durante el seguimiento y 4 con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema con sospecha acompañante de una imagen radiológica intersticial dudosa).

Discusión

Las recomendaciones relativas al diagnóstico y el tratamiento de la EPI¹³, concretamente en lo que se refiere a la NII y a la fibrosis pulmonar^{9,10}, han dado lugar a la estandarización de los criterios diagnósticos y de la nomenclatura utilizada para las entidades clínicas que constituyen este grupo de enfermedades. Con el tiempo estas rigurosas directrices permitirán realizar comparaciones más fiables de la incidencia y la prevalencia de estas enfermedades entre las distintas series de pacientes publicadas, y también facilitarán los estudios que se lleven a cabo en el futuro para determinar el rendimiento de las técnicas diagnósticas existentes.

Los criterios para el diagnóstico utilizados en el estudio presente siguieron inicialmente las propuestas de King et al¹³ y, durante los últimos años, las directrices de consenso ATS/ERS^{9,10}. En función de ello, se realizaron 433 procedimientos invasivos (LBA, BTB, BPQ y biopsias extrapulmonares) en 332 pacientes (66%). La técnica con un rendimiento diagnóstico mayor fue la BPQ (93%), y la que presentó un rendimiento diagnós-

tico menor, el LBA (5%). El rendimiento diagnóstico directo de la BTB fue de casi el 38%, un porcentaje influido por las biopsias realizadas en los pacientes con NI idiopática, en quienes la BTB no se considera un procedimiento suficiente para establecer el diagnóstico. Sin embargo, si consideramos los 32 pacientes en que se estableció el diagnóstico de NIU y en quienes la BTB descartó la presencia de otros procesos pulmonares, tales como tumores malignos y granulomatosis, el rendimiento diagnóstico de este procedimiento fue del 50%. Además, el rendimiento diagnóstico de la BTB fue mayor en entidades patológicas específicas, como la sarcoidosis, donde el 70% de las BTB realizadas dio lugar a una positividad diagnóstica.

La BPQ se realizó en 141 pacientes (28%), un porcentaje muy similar al observado en el estudio de Carrington y Gaensler¹⁷ realizado hace 25 años. El hecho de que la BPQ siga siendo precisa para establecer el diagnóstico puede explicarse porque todavía no hay marcadores específicos que permitan diferenciar las enfermedades que cursan con fibrosis pulmonar en las muestras de BTB o de LBA, de modo que en algunos casos todavía es necesaria. Por otra parte, el incremento de la esperanza de vida de la población general y los nuevos y prometedores protocolos farmacológicos contra la fibrosis han cuestionado en parte a la edad avanzada como contraindicación para la BPQ (en nuestro centro se realiza en pacientes de hasta 75 años). De hecho, aunque la TC de alta resolución puede ofrecer un diagnóstico muy indicativo de NIU/FPI, su especificidad y precisión diagnóstica siguen estando en torno al 80%^{18,19}. Por tanto, en nuestra opinión, mientras no se incremente la especificidad de las técnicas de imagen o se introduzcan nuevos marcadores específicos, el diagnóstico de los pacientes con sospecha de NI idiopática que participan en protocolos de investigación tendrá que seguir realizándose con métodos invasivos.

La técnica de BPQ utilizada en nuestro centro consiste en una minitoracotomía dirigida hacia el lóbulo medio en el pulmón derecho o hacia la lingula en el izquierdo, según los hallazgos obtenidos en la TC de alta resolución. Empleamos este método en vez de la toroscopia porque las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la BPQ en nuestro hospital han sido muy bajas durante varios años¹². El tiempo de quirófano es inferior a 20 min, no suele ser necesaria la intubación selectiva para colapsar el pulmón antes de la biopsia con lo que durante todo el procedimiento se mantiene una oxigenación elevada. Todos éstos son factores decisivos, especialmente en los pacientes con un compromiso fisiológico importante. Por otra parte, el tamaño medio de la muestra de tejido pulmonar obtenido es de aproximadamente 3 × 3 × 1 cm, una cantidad que permitió el establecimiento de un diagnóstico preciso en el 93% de las biopsias realizadas. De hecho, en algunas se observaron simultáneamente áreas de afectación por NIU y neumonitis intersticial no específica (4 pacientes), tal como se ha publicado en biopsias pulmonares bilobulares obtenidas mediante videotoroscopia²⁰ y en pulmones extraídos para trasplante²¹. Así, las alteraciones estructurales que podrían observarse en 2 lóbulos

distintos también se pueden detectar en una única muestra de tejido pulmonar en los casos en que el tamaño de la biopsia obtenida es suficiente para permitir un estudio detallado de estas posibles alteraciones^{22,23}. De hecho, en el único estudio comparativo no se han apreciado diferencias en el rendimiento diagnóstico entre la BPQ y los procedimientos de toracoscopia videoasistida²².

En la comparación de los resultados de nuestra serie de pacientes con los publicados en estudios previos (tabla II), debemos mencionar que el nuestro y el recientemente publicado registro español por Xaubet et al⁸ son los 2 primeros en que se ha utilizado la clasificación más reciente de las NII⁹, y en los que se han contemplado como novedad cuadros como la NI no específica y otras entidades como la NI inclasificable. En el presente estudio se observó que el grupo de NI detectado con mayor frecuencia en Cataluña es la NII, coincidiendo con los resultados obtenidos en la mayor parte de las series publicadas. Entre las enfermedades específicas, las más frecuentes fueron la sarcoidosis, la NIU/FPI y la neumonitis por hipersensibilidad. Se observaron menos casos de sarcoidosis que en el resto de los estudios publicados en Europa, un hallazgo que también se observó en el otro estudio realizado en España, ya mencionado⁸. Este dato podría indicar que en otros países hay un grado de sospecha más elevado respecto a la sarcoidosis, o bien que la incidencia de esta enfermedad es menor en nuestro país, concretamente en Cataluña, tal como ya se apuntó hace varios años^{12,24}.

La diferencia principal entre los resultados del estudio presente y los obtenidos en otros en los que no se consideraron las directrices de consenso es el elevado porcentaje de casos (n = 73; 15%) incluidos en el grupo de NI no clasificable, un hecho que destaca la realidad de la aplicación estricta de los criterios diagnósticos en lo que se refiere al establecimiento de un diagnóstico definitivo. De hecho, el grupo de NI no clasificable estuvo constituido principalmente por pacientes que clínicamente presentaban un cuadro de NIU, pero que finalmente se incluyeron como NIU-like debido a que no se pudo evaluar mediante pruebas diagnósticas invasivas, en la mayor parte de los casos a consecuencia de su edad avanzada. Creemos que hasta la publicación de las directrices de consenso⁹ posiblemente otros autores incluyeron estos casos en el grupo de NIU debido a que las imágenes de la TC pudieron ser características de esta entidad. En el grupo de NI no clasificable también se incluyeron los casos con características radiológicas inespecíficas de fibrosis en los que las biopsias realizadas (6 BPCA y 19 BTB) mostraron características tisulares pulmonares de varios procesos o bien hallazgos inespecíficos. A pesar de la evaluación individualizada por clínicos, radiólogos y anatomopatólogos, en estos casos fue imposible establecer de manera estricta un diagnóstico definitivo, por lo que preferimos considerarlos casos de diagnóstico dudoso, es decir, cuadros no clasificables.

En nuestro estudio hubo pacientes en los que establecimos el diagnóstico de NI falsa. Estos pacientes fueron remitidos correctamente a nuestra unidad especializada debido a que presentaban infiltrados intersticiales difu-

sos en los estudios de imagen. Sin embargo, tras la aplicación del protocolo diagnóstico se descartó que en realidad tuvieran una enfermedad intersticial pulmonar. Este grupo estuvo constituido principalmente por pacientes con patrones radiológicos de "líneas y puntos" que, en última instancia, correspondieron a infiltrados de larga evolución por bronquiectasias o neumonía (que en algunos casos llegaron a desaparecer), o bien otras imágenes radiológicas; en la práctica clínica diaria todos estos procesos se incluyen en el diagnóstico diferencial de un patrón radiológico intersticial.

En resumen, el presente estudio describe la experiencia de nuestro grupo con el uso de las directrices de consenso actuales^{9,10,13} aplicadas en la práctica clínica cotidiana en una unidad hospitalaria especializada en enfermedades pulmonares difusas. Los resultados obtenidos demuestran las ventajas del seguimiento de un protocolo diagnóstico, que permite una clasificación fiable en el 85% de los casos, e ilustran las dificultades que, por distintas razones, hubo para el establecimiento de un diagnóstico preciso en el 15% restante. Nuestro estudio indica el espectro y la prevalencia de las entidades clínicas que constituyen el grupo de la EPI en España, y sus resultados analizan los procedimientos necesarios para establecer estos diagnósticos, así como el rendimiento diagnóstico de cada uno de ellos. Los diagnósticos se establecieron en función del cuadro clínico únicamente en el 25% de los pacientes, pero destaca el hecho de que, para establecer el diagnóstico definitivo, en el 28% de los casos fue necesaria la realización de una BPQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raghu G. Interstitial lung disease: idiopathic interstitial pneumonia. Clin Chest Med. 2004;25:15-6.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:967-72.
3. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. Eur Respir J Suppl. 2001;32:114S-18S.
4. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W, Coolen D, Slabbynck H, Bockaert J, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Flanders registration by pneumologists in 1992-1994. Acta Clin Belg. 1995;50:260-8.
5. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K; VRGT working group of interstitial lung diseases. Registration of Interstitial Lung Diseases in 20 centers of respiratory medicine in Flanders. Acta Clin Belg. 2001;56:163-72.
6. Schweisfurth H. Mitteilung der wissenschaftlichen arbeitsgemeinschaft für die therapie lungenkrankheiten (WATL): Deutsches fibroseregister mit ersten ergebnissen. Pneumologie. 1996;50:899-901.
7. Agostini C, Albera C, Bariffi F, De Palma M, Harari S, Lusuardi M, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). Monaldi Arch Chest Dis. 2001;56:364-8.
8. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004;21:64-70.
9. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:646-64.

MORELL F ET AL. DIAGNÓSTICOS Y PROCEDIMIENTOS EN 500 PACIENTES CONSECUTIVOS
CON SOSPECHA CLÍNICA DE NEUMONITIS INTERSTICIAL

10. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias: general principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
11. Nicholson AG, Colby TV, Dubois RM, Mansell DM, Wells AH. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2213-7.
12. Morera Prat J, Ruiz Manzano J, Fité E, Oriol J, Bernadó A, Aranda A et al. Rendimiento diagnóstico de la biopsia pulmonar por toracotomía en la enfermedad pulmonar difusa. Resultado sobre 94 casos. *Arch Bronconeumol.* 1982;18:61-8.
13. King TE, Cherniack RM, Schwartz MI. Idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases of unknown etiology. En: Murray JF, Nadel JA, editores. *Textbook of respiratory medicine.* Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 1827.
14. Morell F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, De Gracia J, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest.* 2002;121:1239-44.
15. Morell F. *Pneumológica: pautas, exploraciones y datos en medicina respiratoria.* 8.ª ed. Barcelona: Elsevier/Masson; 2008. p. 195.
16. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22:217-24.
17. Carrington CB, Gaensler EA. Pathologic approach to diffuse infiltrative lung disease. En: Thurlbeck MR, Abell MR, editors. *The lung: structure, function and disease.* Baltimore: William Wilkins Co.; 1978. p. 58-87.
18. Swigris JJ, Kuschner WG, Kelsey JL, Gould MK. Idiopathic pulmonary fibrosis: challenges and opportunities for the clinician and investigator. *Chest.* 2005;127:275-83.
19. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Muller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003;124:1215-23.
20. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1722-7.
21. Katzenstein AL, Zisman DA, Litzky LA, Nguyen BT, Kotloff RM. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1567-77.
22. Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, et al. A randomized controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in the interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1647-50.
23. Riley DJ. Risk of surgical lung biopsy in idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2005;127:1485-6.
24. Fité E, Aliona JM, Pujol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1996;13:153-8.