ramr
Revista Americana de Medicina Respiratoria

PERSPECTIVA

RAMR 2015;3:167-170
ISSN 1852 - 236X

# Enfermedad pulmonar intersticial subclínica: ¿una entidad clínica diferente?

**Autores:** Andrés Traslosheros[1], Juan C. Osorio[1], Francisco Paulin[2], Iván O. Rosas[1]

[1]Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston
[2]Clínica de Enfermedades Intersticiales, Hospital María Ferrer, Buenos Aires

**Correspondencia:**
Ivan O. Rosas, M.D.
Domicilio postal: Francis 75, Thorn 9
Boston, MA 02115
Pulmonary and Critical Care Division
Departamento de Medicina
Brigham and Women's Hospital
Tel.: 617-278-0434
Fax: 617-264-5133
E-mail: irosas@rics.bwh.harvard.edu

Recibido: 11.02.2015
Aceptado: 10.07.2015

## Introducción

Evidencia creciente apoya la idea de que, en algunas formas de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), existen anormalidades intersticiales en estadios previos a la aparición de signos y síntomas específicos atribuibles a la enfermedad. Este tipo de hallazgos han sido identificados gracias al incremento en el uso de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), con la cual se han podido identificar anormalidades radiológicas consistentes con EPI pero más sutiles, y que a su vez pueden estar asociadas con anormalidades a la exploración física y disminución en la capacidad pulmonar. Esta combinación de hallazgos ha recibido el nombre de enfermedad pulmonar intersticial subclínica (EPI subclínica). Si bien la EPI subclínica parece ser altamente prevalente en algunas poblaciones, su significado permanece sujeto a estudio y la evolución de estos pacientes a etapas de enfermedad pulmonar intersticial manifiesta permanece sujeta a debate. Esto cobra más relevancia cuando se considera que entidades como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se diagnostican en etapas terminales y que los tratamientos propuestos no han logrado reducir la mortalidad. Si bien se ha descrito la aparición de crepitaciones en velcro en etapas muy tempranas de la FPI, incluso estas aparecen cuando la enfermedad ya se ha establecido[1]. En esta revisión mencionaremos algunos de los avances que se han realizado para la detección y valoración de estos pacientes, y algunas poblaciones de riesgo.

## EPI subclínica, detección y diagnóstico en poblaciones en riesgo

Actualmente, la TCAR es la herramienta más utilizada para detectar EPI subclínica[2]. Los hallazgos radiológicos encontrados en esta entidad se conocen como anormalidades pulmonares intersticiales (API)[3]. Las API consisten en cambios radiológicos similares, pero más sutiles que los encontrados en la EPI establecida[4]. Dichos cambios afectan más del 5% del parénquima pulmonar, siendo las opacidades en vidrio esmerilado, el patrón reticular y en panal de abeja, la nodularidad centrolobular difusa, las bronquiectasias de tracción y los quistes no enfisematosos, los más comúnmente encontrados[5].

Existen varias poblaciones en las cuales estos hallazgos han sido identificados. En familiares asintomáticos de pacientes con fibrosis pulmonar familiar (FPF), nuestro grupo encontró una prevalencia de 22% de EPI subclínica[6]. Los individuos afectados eran en promedio 20 años más jóvenes que los familiares con la enfermedad establecida y la prevalencia de tabaquismo se encontró incrementada en estos dos grupos al compararlos con familiares no afectados. También se realizaron biopsias en un subgrupo de pacientes con EPI subclínica y se encontraron patrones histológicos similares a los que presentan individuos con FPF. Estos hallazgos son consistentes con estudios que describen alteraciones en el microambiente alveolar en familiares de primer grado sin presentar alteraciones radiológicas o funcionales[7]. Por otra parte, Steele y colaboradores[8] encontraron que aproximadamente

11% de los familiares asintomáticos presentaban criterios para el diagnóstico probable o definitivo de neumonía intersticial. Adicionalmente, El-Chemaly y colaboradores reportaron por primera vez la progresión de inflamación alveolar subclínica asociada a insuficiencia de telomerasa (mutación en TERT) a fibrosis pulmonar en un lapso de 27 años[9], lo que aportó evidencia sobre la evolución de los pacientes de una fase subclínica a una enfermedad manifiesta en el transcurso de décadas.

Otra de las poblaciones en riesgo de presentar EPI subclínica es la de pacientes con enfermedades autoinmunes como escleroderma, polimiositis, lupus o artritis reumatoide (AR). En esta última población, se ha encontrado que la neumonía intersticial usual (NIU) es el patrón de EPI más prevalente[10] y está asociado con una sobrevida similar a la de pacientes con FPI[11]. Nuestro grupo demostró que 33% de los pacientes con AR sin síntomas respiratorios presentaban EPI subclínica en la TCAR[12]; adicionalmente encontramos que una proporción significativa de esta población presentó progresión de estas anormalidades radiológicas y por ende, puede tener un riesgo aumentado de presentar EPI manifiesta.

Uno de los factores de riesgo que ha sido identificado como altamente prevalente en sujetos con EPI subclínica es el tabaquismo. Nuestro grupo encontró una alta prevalencia de EPI subclínica en fumadores que fueron tamizados para el desarrollo de EPOC[5], enfermedad cardiovascular[4] y cáncer de pulmón[13]. Adicionalmente, existe evidencia que sugiere que la suspensión del consumo de tabaco puede disminuir la progresión de estas anormalidades[14]. Aunque estos estudios demuestran cambios radiológicos similares a los encontrados en los familiares de pacientes con FPF, es necesario realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para documentar las consecuencias clínicas.

Si bien la inspección visual de las TCAR es un método efectivo para detectar API en el área clínica, en el campo de investigación los métodos automatizados permiten una detección más objetiva y mejoran la caracterización de la EPI subclínica. Lederer y colaboradores definieron la presencia de EPI subclínica como aquellos hallazgos que se encontraran en más del 10% del parénquima pulmonar con valores de atenuación entre -600 y -250 unidades Hounsfield (HU) en la TCAR[4]. Estos hallazgos (también conocidos como áreas de alta atenuación) permiten detectar de manera automática opacidades en vidrio esmerilado, anormalidades reticulares y fibrosis pulmonar. Sin embargo, una de las limitaciones de este método es que hallazgos no relacionados con enfermedad intersticial como atelectasias o sombras costales también son detectados en este rango de atenuación, lo que resulta en falsos positivos. Otro método utilizado para la detección de EPI subclínica en la TCAR son los algoritmos para toma de decisiones basados en análisis de texturas de imágenes digitalizadas. Este método automatizado ha sido utilizado por nuestro grupo para la detección de API en pacientes con FPF y AR[15]. Finalmente, métodos de imagen como el ultrasonido de tórax podrían ser otra opción no invasiva y libre de exposición a radiación para la detección de API. Moazedi-Fuerst y colaboradores recientemente describieron la detección de hallazgos incipientes de enfermedad intersticial en pacientes con AR sin signos clínicos de enfermedad pulmonar[16]. Estos hallazgos han sido encontrados en otras poblaciones como pacientes con esclerosis sistémica temprana, donde la presencia de líneas B en el ultrasonido se correlacionan con la presencia de API en la TCAR[17], lo que sugiere que el ultrasonido transtorácico puede ser una opción segura y económica para la detección de API en poblaciones en riesgo.

## Anormalidades funcionales asociadas a EPI subclínica

Existe evidencia de que la EPI subclínica está asociada con anormalidades en pruebas de función pulmonar, pruebas de caminata de seis minutos (C6M) y pruebas de ejercicio cardiopulmonar. En un estudio realizado por Lederer y colaboradores, se encontró una correlación entre EPI subclínica y patrones restrictivos en las pruebas de función pulmonar[4]. Adicionalmente nuestro grupo, en una cohorte de fumadores, encontró una asociación entre EPI subclínica, disminución en la capacidad pulmonar y una menor cantidad de enfisema[5]. Estos hallazgos podrían sugerir que algunos fumadores presentan una fisiología restrictiva y, por ende, es menos probable que cumplan con los criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, en la FPF no se ha encontrado una asociación entre cambios radiológicos intersticiales tempranos y una disminución en los volúmenes pulmonares. En cuanto a pruebas de difusión pulmonar, se ha encontrado que fa-

miliares de pacientes con FPF y sujetos con AR que presentan EPI subclínica tienen reducciones significativas en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) cuando se comparan con sujetos en estos grupos de riesgo, pero sin EPI subclínica[6, 12, 18]. Adicionalmente, se encontró una reducción significativa en la ventilación del espacio muerto y anormalidades de intercambio gaseoso en pruebas de ejercicio cardiopulmonar en parientes de pacientes con FPF con EPI subclínica, comparados familiares sin EPI subclínica[6]. En el estudio COPDGene, 19% de los fumadores con EPI subclínica presentaron distancias menores a 250 metros en la prueba de C6M[19], valor asociado con un incremento de 2.65 en la mortalidad en pacientes con FPI[20].

En conclusión, existe evidencia de que en grupos de riesgo, la EPI subclínica se encuentra asociada a anormalidades funcionales y fisiológicas significativas. Sin embargo, dichos hallazgos no son consistentes en todos los grupos de riesgo y aun no es claro si el patrón espirométrico es restrictivo u obstructivo, por lo que la espirometría actualmente no es suficiente para el tamizaje de pacientes con EPI subclínica. Adicionalmente, se necesitan más estudios que se enfoquen en la medición de pruebas de función pulmonar completas en el momento de la aparición de cambios radiológicos tempranos.

## Factores genéticos y posibles biomarcadores asociados a la EPI subclínica

Dadas las similitudes radiológicas entre la FPI y la EPI subclínica, se podría sugerir que algunos factores genéticos podrían estar compartidos entre estas entidades. Varios estudios han identificado mutaciones asociadas a pacientes con FPI y FPF con EPI subclínica. Adicional a los hallazgos de El Chemaly y colaboradores, descritos previamente, se ha reportado la presencia de EPI subclínica, disfunción de la medula ósea y aparición prematura de canas como características clínicas de pacientes asintomáticos heterocigotos para la mutación TERT[21]. Así mismo, mutaciones en el gen SFTPC se han asociado con engrosamiento septal focal en la tomografía de tórax y cambios intersticiales fibróticos en las biopsias transbronquiales[22]. Por otro lado, la alteración en el promotor del gen MUC5B SNP (SNP rs3570950) ha sido considerado el hallazgo más reproducible y dominante en estudios sobre la genética de la fibrosis pulmonar[23]. En un estudio realizado con participantes de la cohorte de Framingham, se encontró que cada copia de este alelo (MUC5B) confería 2.8 (IC, 2.0-3.9) veces más riesgo para el hallazgo de API y 6.3 (CI, 3.1-12.7) para encontrar evidencia definitiva de fibrosis en los pacientes afectados[24].

Ante la alta prevalencia de anormalidades intersticiales con repercusiones funcionales en pacientes asintomáticos[25] y con evidencia de progresión[12], resulta de gran importancia la identificación temprana de casos para poder desarrollar terapias eficaces. El uso de biomarcadores en sangre periférica podría ser una estrategia prometedora para mejorar su diagnóstico y estratificar el riesgo. Entre los biomarcadores que se han investigado resaltan el factor reumatoide (FR), Krebs von den Lungen-6 (KL-6) y anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA)[26]; sin embargo, estos marcadores no han sido relacionados con la fisiopatología de la enfermedad pulmonar. Ante este escenario, se ha estudiado recientemente el papel de MMP-7 e IP10/CXCL10 en el diagnóstico de EPI subclínica en pacientes con AR[26]. Adicionalmente, se han realizado estudios en EPI asociada a esclerosis sistémica y se han encontrado asociaciones significativas con IL-6, KL-6, SP-A, SP-D, CXCL4 y CCL18, en el suero de pacientes afectados[27]. En estos mismos pacientes se han reportado asociaciones en el líquido de lavado broncoalveolar con IL-6, CXCL5, CXCL8, IL-8 y MCP-1. En particular, IL-6 ha mostrado capacidad para predecir progresión y riesgo de mortalidad a 30 meses. Si bien en el campo de los biomarcadores séricos aún se necesitan más estudios en cohortes independientes, los avances resultan prometedores para que en un futuro se logre estratificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo de progresión y el diagnóstico de la enfermedad temprana.

## Conclusiones

Evidencia reciente sugiere que en la historia natural de algunas enfermedades pulmonares intersticiales existe un periodo asintomático durante las décadas previas a la existencia de hallazgos clínicos o radiológicos diagnósticos. El estudio y seguimiento de estos pacientes con API detectadas mediante TCAR y la estratificación de riesgo acorde a pruebas funcionales, factores de riesgo y biomarcadores es fundamental para la detección de EPI subclínica, su distinción de cambios probable-

mente vinculados con la edad[28] y potencialmente implementar terapias tempranas para prevenir la progresión a etapas de fibrosis terminal.

Poblaciones de riesgo como pacientes con AR y familiares asintomáticos de pacientes con FPF son de particular interés, no solo por sus similitudes con la fibrosis pulmonar idiopática, sino también por la posibilidad de identificar y seguir a estos pacientes antes del desarrollo de EPI manifiesta. Los avances en la identificación de factores genéticos y biomarcadores séricos podrían, además de aportar información sobre la fisiopatología de la enfermedad, complementar el tamizaje de estos pacientes por riesgo de progresión y permitir un seguimiento dirigido. Por otra parte, los fumadores plantean un escenario prometedor para implementar intervenciones destinadas al cese del hábito y valorar el impacto en la progresión a un estadio sintomático.

## Bibliografía


1. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? Eur Respir J 2012; 40(3): 519-21.
2. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(4): 431-40.
3. Avila NA, Brantly M, Premkumar A, Huizing M, Dwyer A, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome: radiography and CT of the chest compared with pulmonary function tests and genetic studies. AJR Am J Roentgenol 2002; 179(4): 887-92.
4. Lederer DJ, Enright P, Kawut SM et al. Cigarette smoking is associated with subclinical parenchymal lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-lung study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(5): 407-14.
5. Washko GR, Hunninghake GM, Fernández IE et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2011; 364(10): 897-906.
6. Rosas IO, Ren P, Avila NA et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(7): 698-705.
7. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. N Engl J Med 1986; 314(21): 1343-7.
8. Steele MP, Speer MC, Loyd JE et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(9): 1146-52.
9. El-Chemaly S, Ziegler SG, Calado RT et al. Natural history of pulmonary fibrosis in two subjects with the same telomerase mutation. Chest 2011; 139(5): 1203-9.
10. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Clin Dev Immunol 2013; 406927.
11. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 2010; 35(6): 1322-8.
12. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008; 168(2): 159-66.
13. Yilmaz C, Watharkar SS, Diaz de León A et al. Quantification of regional interstitial lung disease from CT-derived fractional tissue volume: a lung tissue research consortium study. Acad Radiol 2011; 18(8): 1014-23.
14. Tsushima K, Sone S, Yoshikawa S, Yokoyama T, Suzuki T, Kubo K. The radiological patterns of interstitial change at an early phase: over a 4-year follow-up. Respir Med 2010; 104(11): 1712-21.
15. Rosas IO, Yao J, Avila NA, Chow CK, Gahl WA, Gochuico BR. Automated quantification of high-resolution CT scan findings in individuals at risk for pulmonary fibrosis. Chest 2011; 140(6): 1590-7.
16. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2012; 31(11): 1621-5.
17. Barskova T, Gargani L, Guiducci S et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2013; 72(3): 390-5.
18. Kashiwabara K. Characteristics and disease activity of early interstitial lung disease in subjects with true parenchymal abnormalities in the posterior subpleural aspect of the lung. Chest 2006; 129(2): 402-6.
19. Doyle TJ, Washko GR, Fernández IE et al. Interstitial lung abnormalities and reduced exercise capacity. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(7): 756-62.
20. du Bois RM, Weycker D, Albera C et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(9): 1231-7.
21. Diaz de León A, Cronkhite JT, Yilmaz C et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (TERT) mutations. Chest 2011; 140(3): 753-63.
22. Crossno PF, Polosukhin VV, Blackwell TS et al. Identification of early interstitial lung disease in an individual with genetic variations in ABCA3 and SFTPC. Chest 2010; 137(4): 969-73.
23. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189(7): 770-8.
24. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2013; 368(23): 2192-200.
25. Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K et al. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. Chest 2014; 146(1): 41-50.
26. Chen J, Doyle TJ, Liu Y et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol 2015;67:28-38.
27. Fan MH, Feghali-Bostwick CA, Silver RM. Update on scleroderma-associated interstitial lung disease. Curr Opin Rheumatol 2014; 26(6): 630-6.
28. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE et al. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. Radiology 2009; 251(2): 566-73.