

# Enfermedad Pulmonar Intersticial en Esclerosis Sistémica Progresiva

Rosa María Valenzuela G.  
Becada Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios

## I. INTRODUCCION

La Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) es una afección del tejido conectivo que compromete múltiples sistemas, siendo el compromiso pulmonar el segundo después del esofágico, constituyendo la principal causa de morbilidad en estos pacientes (1, 2).

Su detección precoz es de gran importancia, pues junto al compromiso renal y miocárdico son importantes factores pronósticos.

## II. EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la enfermedad intersticial pulmonar (EIP) depende del método diagnóstico que se utilice, alcanzando a un 75% en los casos diagnosticados por anatomía patológica, superando el 90% si se asocia esta última a tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) (3).

Se ha visto que la supervivencia está relacionada en forma inversa al grado de alteración en los tests de función pulmonar (TFP), siendo la supervivencia acumulada a 10 años de un 87% en enfermos con patrón restrictivo leve o normal con capacidad vital forzada (CVF > 75%), 75% en pacientes con restricción moderada (CVF 50%-75%) y de un 58% en casos de restricción severa (CVF < 50%) (2).

Un 40% de los pacientes desarrolla enfermedad pulmonar restrictiva severa o moderada en los TFP. La mayor pérdida de función pulmonar ocurre tempranamente, siendo de un 32% en los primeros dos años, un 12% en los siguientes dos años y un 3%-5% en los cinco o seis años restantes.

Los cambios más precoces ocurren en las regiones subpleurales hacia la región posterior y basal de ambos pulmones.

## III. FISIOPATOLOGIA

La EIP se asocia a tres fenómenos fundamentales: inflamación alveolar e intersticial, anormalidades en

la vasculatura pulmonar y fibrosis intersticial. No se conoce cuál de estos fenómenos es el primario, pero fuertes evidencias sugieren que la inflamación es un proceso precoz que cuando está presente produce una progresiva declinación de la función pulmonar (2).

Es sabido que los fibroblastos a nivel cutáneo en pacientes con ESP sintetizan niveles elevados de proteínas de la matriz extracelular, particularmente colágeno tipo I (4, 5), lo que se puede aplicar a otros parénquimas, entre ellos, el tejido pulmonar.

Por otra parte, muchos estudios confirman la participación de citoquinas proinflamatorias y profibróticas en lavado broncoalveolar (LBA) que se correlacionan en forma inversamente proporcional a la capacidad vital forzada (IL 8, PDGF, trombina, TGF beta, CTGF) (6-8). Esto último sugiere la necesidad de terapia agresiva para neutralizar los efectos de estas citoquinas en forma similar que en pacientes con artritis reumatoide, en quienes se utilizan los inhibidores de TNF alfa.

## IV. DIAGNOSTICO

### 1. Clínica

La disnea es el síntoma más frecuente, pudiendo presentarse como disnea de esfuerzos moderados hasta disnea de reposo, existiendo correlación entre esta última y la disminución en los valores de TDCO (test de difusión pulmonar de monóxido de carbono), marcador importante de compromiso intersticial (9, 10).

La EIP también puede manifestarse como tos no productiva, que generalmente empeora con el ejercicio o con síntomas como debilidad muscular y fatigabilidad (2).

### 2. Test de función pulmonar

La espirometría y la TDCO constituyen las formas más fáciles y menos invasivas de evaluar la función pulmonar, y rara vez se ven entorpecidas por la disminución de la apertura bucal que presentan algunos

pacientes con ESP, pudiendo utilizarse boquillas pediátricas flexibles en estos casos. La relación entre CVF y TDCO nos permite una orientación en el tipo de compromiso pulmonar; es así como en la enfermedad restrictiva CVF y DLCO disminuyen en la misma proporción ( $TDCO/CVF < 1,4$  con  $CVF < 75\%$ ), y en pacientes con compromiso vascular hay una disminución desproporcionada de la DLCO respecto de la CVF ( $DLCO/CVF > 1,4$  con  $CVF > 75\%$ ).

### 3. Biopsia pulmonar abierta

Es el examen de elección en la evaluación de enfermedad pulmonar restrictiva, pues evidencia el tipo y grado de inflamación y fibrosis, permitiendo, además, hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades pulmonares (sarcoidosis, bronquiolitis obliterante, aspiración por reflujo gastroesofágico [RGE]). Sin embargo, aún no está claro que clasificar el grado de inflamación y fibrosis permita hacer una correlación con la sobrevida y respuesta al tratamiento.

### 4. Lavado broncoalveolar

Cuando es realizado con técnica adecuada, refleja el proceso de alveolitis a nivel pulmonar, pero su principal desventaja es que se trata de una técnica operadordependiente (recolección de la muestra, recuento diferencial de células).

Se ha correlacionado a disminución de la DLCO y de la sobrevida, siendo predictores de deterioro de la función pulmonar un porcentaje superior a 3% de polimorfos nucleares o a 2% de eosinófilos en LBA (3).

### 5. Tomografía computarizada de alta resolución

Es un método no invasivo que permite evaluar en forma completa ambos pulmones, facilitando estudios seriados, por lo que ha desplazado al LBA y a la radiografía de tórax en el diagnóstico de la EIP.

El hallazgo más característico es el aspecto de vidrio esmerilado, el cual es un signo de inflamación no específico, pudiendo estar presente en procesos infecciosos, atelectasia, edema intersticial y alveolar. Su aparición está relacionada a deterioro de la función pulmonar, pero no está claro que sea un predictor de fibrosis pulmonar (11, 12).

### 6. Cuestionarios de evaluación

Se han creado distintas pautas de evaluación del nivel de discapacidad que pueden utilizarse en pacientes con ESP, pero sólo recientemente ha sido demostrada la correlación entre el grado de disnea, los niveles de función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con alveolitis temprana mediante estudios randomizados... (2)

La forma en que el paciente evalúe su enfermedad es importante en el manejo; sin embargo, el rol de estos cuestionarios es aún incierto.

## V. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los procesos infecciosos son esperables en pacientes que sufren de RGE debido a fenómenos de microaspiración; por lo tanto, debe descartarse la presencia de infecciones en todo paciente con ESP que presente variaciones en las características de la tos, sobre todo si ésta es productiva.

Por otra parte, los trastornos motores esofágicos se presentan en alrededor de un 90% de los enfermos con ESP, pero la sintomatología típica sólo se observa en un 60%-70% de ellos, presentándose como tos, síndrome bronquial obstructivo o disfonía.

Finalmente, debe pesquisar la presencia de otros trastornos relacionados a ESP: hipertensión pulmonar, miocardiopatía con disfunción diastólica, que pueden presentarse en forma aislada o concomitante a EIP.

## VI. TRATAMIENTO

### • Corticoides

Han sido usados ampliamente en el compromiso pulmonar de la ESP como agente terapéutico único; su eficacia es controvertida.

### • Inmunosupresores

Si bien aún no se dispone de un tratamiento que altere el curso de la enfermedad, estudios randomizados sugieren promisorios resultados con Ciclofosfamida en términos de mejoría sintomática, así como estabilización y mejoría de la CVF (10, 11). Puede asociarse a corticosteroides, ya sea en pulsos o dosis bajas de mantención.

Sin embargo, el uso de esta droga debe considerarse empírico en espera de los resultados de dos estudios randomizados en curso.

### • Terapia antifibrótica

Son conocidas las propiedades antifibróticas de interferón gamma. Se ha visto que existen niveles bajos de este último en sangre y en LBA de enfermos con ESP.

Existe un estudio randomizado abierto que demostró mejoría significativa de la capacidad pulmonar y la  $paO_2$  en reposo y en ejercicio al usar interferón gamma más corticoides vs corticoides solos. Además, interferón gamma normalizaría los niveles de mRNA de citoquinas profibróticas en LBA; no obstante, aún se necesita mayor evidencia que avale su utilidad (13).

• **Terapia antiendotelina**

Bosentan es un inhibidor de receptores tipo A y B de endotelina I que ha mostrado actividad antifibrótica *in vitro* probablemente por bloqueo del receptor tipo B.

Su uso ha sido aprobado en hipertensión pulmonar asociada a ESP, pero aún están en espera los resultados de un estudio randomizado que lo compara con placebo en enfermos con EIP (2).

• **Terapia anticitoquina**

Se han desarrollado bloqueadores de receptores de TGF beta y de su señal intracelular, pero todavía falta información acerca de su utilidad en ESP (2).

**VII. ESQUEMA DE EVALUACION Y MANEJO DE PACIENTES CON EIP**

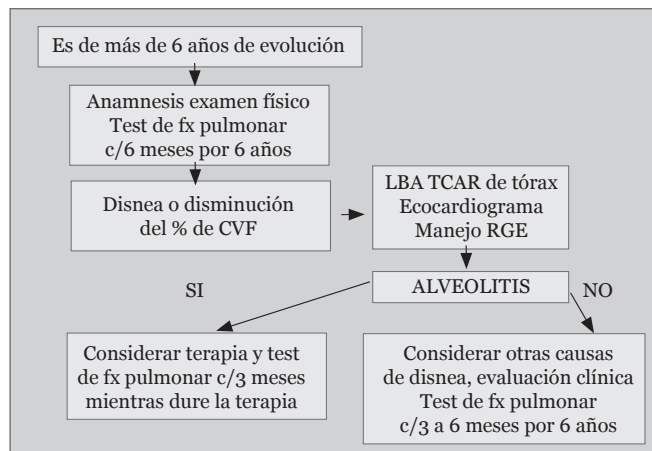
Es recomendable que a todo paciente con ESP difusa o limitada de menos de seis años de evolución se le realice una anamnesis y examen físico completos, asociados a test de función pulmonar cada seis meses durante los primeros cinco o seis años.

Si existe disnea en aumento o se pesquisa disminución del porcentaje de CVF, se recomienda solicitar TAC de tórax de alta resolución y LBA, realizar un ecocardiograma y tratar en forma agresiva el RGE.

Si se detectan alveolitis deben considerarse terapéutica y test de función pulmonar cada tres meses mientras dure el tratamiento. Si, por el contrario, no existen elementos que hagan sospechar inflamación intersticial, deben descartarse otras causas de disnea y realizar evaluación con historia, examen físico y test de función pulmonar cada seis meses durante seis años.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- Cheema G y Quismorio F. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Curr Opin in Pulm Med* 2001; 7(5):283-290.
- Silver R y Clements P. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Optimizing evaluation and management. *J Sclero Clin Trials Cons* 2003; 1(1):3-11.
- White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:371-390.
- Le Roy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: A possible defects in the regulation or activation of the scleroderma fibroblasts. *Clin Invest* 1974; 54:280-289.
- Kissin E y Korn J. Fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:351-369.
- Falanga V, Gerart CO, Dasch JR et al. Skin distribution and differential expression of transforming growth factor beta 1 and beta 2. *J Dermatol Sci* 1992; 3:131-136.
- Quaglino JR, Bergamini G, Boraldi F et al. Connective tissue in skin biopsies from patien suffering scleroderma. *J Submicrose Citol Pathol* 1996; 28:287-296.
- Steen VD, Owens GR, Fino GJ et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28(7):759-767.
- Peters M, Wise RA, Hochberg MC et al. Carbon monoxide diffusug capacity predictor of outcome in systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 77(6):1027-1034.
- Griffiths B, Miles S, Morgan A, Lian T, Bingham S, Veale D, Emery P. Pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamyde is effective in treating interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and Rheum* 1999 (supplement S 5190)(September): 42(9).
- Pignone A, Matucci-Cerinic M, Lombardi A et al. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin Rheumatol* 1992; 11(4):465-472.
- Warrick JH, Bhalla M, Schabel SL et al. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991; 18(10):1520-1528.
- Riesche R, Hofbauer E, Wittmann K et al. A pulmonary study of long-term-treatment with interferon gamma and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1264-1269.



**Figura 1.** Algoritmo de evaluación y manejo de la enfermedad pulmonar intersticial en ESP.  
Fx: Función; LBA: Lavado broncoalveolar; TCAR: tomografía axial de alta resolución; RGE: reflujo gastroesofágico.