

UTILIDAD DE LA BIOPSIA QUIRÚRGICA EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS

Ricardo García Luján, Carlos María Simón Adiego, María Cebollero Presmanes

RESUMEN

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de enfermedades y cuya clasificación ha experimentado distintas modificaciones en los últimos años. La diversidad de patologías que las constituyen, en especial las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) tienen una serie de criterios diagnósticos basados en un conjunto de características clínicas, radiológicas y anatómo-patológicas bien definidas.

Un número frecuente de casos requiere una biopsia pulmonar para establecer el diagnóstico y estadio de las enfermedades intersticiales, y en este caso la técnica de elección debe ser la biopsia quirúrgica ya que permite obtener una gran cantidad de tejido pulmonar con una rentabilidad diagnóstica para NII muy elevada y con una probabilidad de complicaciones baja. En cuanto la técnica de elección, entre la biopsia quirúrgica abierta y la videotoroscopia (VATS) no hay diferencias en cuanto al tiempo de cirugía, número de complicaciones o eficacia diagnóstica pero la VATS tiene una menor estancia hospitalaria y menores requerimientos analgésicos.

Las zonas a biopsiar deben elegirse basándose en los hallazgos del TACAR y es aconsejable obtener muestras de al menos dos lóbulos diferentes para incrementar la rentabilidad diagnóstica.

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) representan un amplio espectro de enfermedades pulmonares caracterizadas por distintos grados de fibrosis e inflamación que afectan inicialmente al intersticio

pulmonar aunque posteriormente pueden afectar al alveolo, vía aérea y vascularización pulmonar⁽¹⁾.

Las alteraciones pulmonares asociadas a agentes ambientales, fármacos, enfermedades autoinmunes u otras de etiología incierta que incluyen enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, u otras entidades raras como la histiocitosis de células de Langerhans o la linfangioleiomiomatosis suelen cursar con características clínicas y radiológicas típicas, y generalmente pueden ser diagnosticadas con técnicas mínimamente invasivas sin necesidad de recurrir en muchos casos a la biopsia quirúrgica bien mediante videotoroscopia o biopsia quirúrgica abierta.

Sin embargo la neumonía intersticial idiopática (NII) representa un grupo de enfermedades pulmonares intersticiales de etiología generalmente desconocida y cuyo diagnóstico se basa en un conjunto de características clínicas, radiológicas y anatómo-patológicas definidas y precisamente es a este grupo de patologías a las que nos referimos en nuestro capítulo.

La incidencia de estas enfermedades es variable. Según los datos recogidos por SEPAR en 2004 se recogían un total de 7,6 casos/100.000 hab. para todas las EPID siendo la más frecuente la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) con 1,6/100.000 hab⁽²⁾.

CLASIFICACIÓN DE LAS EPID

Desde la clasificación original de las EPID propuesta por Liebow y Carrington en 1969 se ha generado mucha controversia acerca de los patrones histológicos característicos y de los hallazgos clínico-radiológicos de estas entidades. La falta de uniformidad internacional

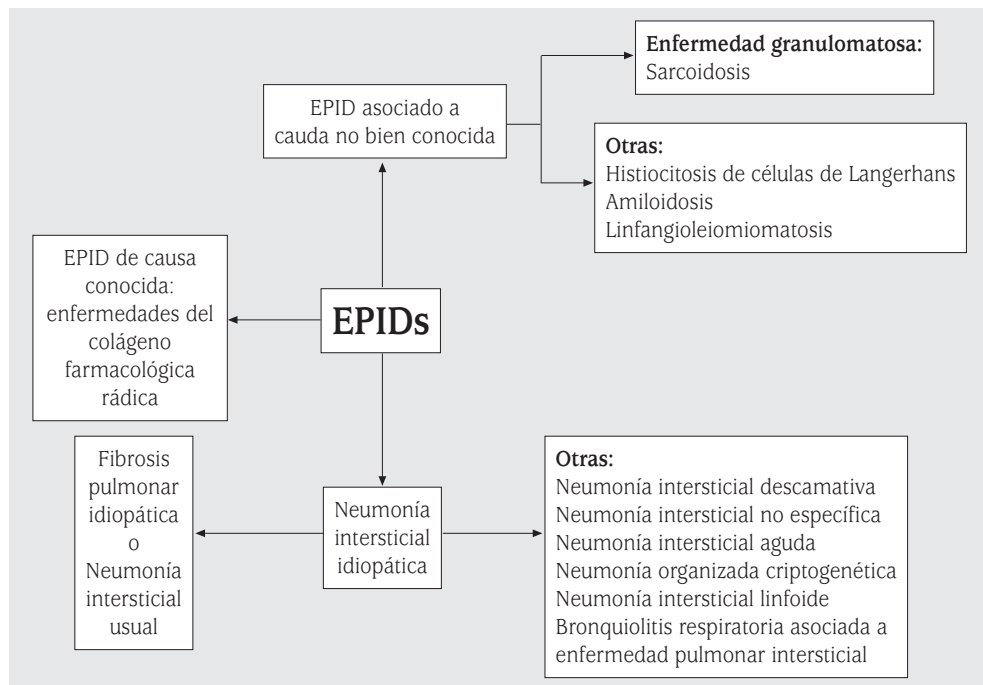


FIGURA 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPIDs). Adaptado del documento de consenso (2002) de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS)⁽⁵⁾.

en la clasificación de las NII ha motivado gran confusión en los criterios diagnósticos y en la terminología empleada.

Por este motivo la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) propusieron en el año 2002 una nueva clasificación basada en el consenso internacional y definida por las manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y características anatómo-patológicas de estas enfermedades⁽⁵⁾ (Fig. 1). Los objetivos de este consenso fueron estandarizar la clasificación de las NII y establecer una terminología común para las definiciones y criterios diagnósticos.

De esta manera dentro de las EPID se encontrarían cuatro grandes grupos:

1. EPID asociadas a causa conocidas (fármacos, enfermedades autoinmunes..).
2. EPID granulomatosas (p.ej. sarcoidosis).
3. Otras formas de EPID (p.ej. linfangioleiomiomatosis, histiocitosis X...).

4. Neumonía Intersticial Idiopática (NII). Este el grupo de enfermedades a las que nos referiremos en este capítulo y que se divide a su vez en dos grandes grupos:

- 4.1. Neumonía Intersticial Usual o Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).
- 4.2. Otras entidades diferentes a la Neumonía Intersticial Usual.
 - 4.2.1 Neumonía Intersticial Descamativa (NID).
 - 4.2.2 Neumonía Intersticial no específica (NINE).
 - 4.2.3 Neumonía Intersticial Aguda (NIA).
 - 4.2.4 Neumonía Organizada Criptogénica (NOC).
 - 4.2.5 Neumonía Intersticial Linfoide (NIL).
 - 4.2.6 Bronquiolitis Respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID).

TABLA 1. Criterios diagnósticos de fibrosis pulmonar idiopática en ausencia de biopsia pulmonar quirúrgica.

Criterios Mayores

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID como toxicidad farmacológica, exposición ambiental o enfermedades del tejido conectivo
- Estudios de función pulmonar alterados que demuestren restricción (CV reducida, a menudo con relación FEV₁/FVC incrementada) y deterioro del intercambio de gases [P(A-a)O₂ incrementada, PaO₂ disminuida en reposo o con el ejercicio, o DLCO disminuida]
- Lesiones reticulares bibasales con mínima opacidad tipo vidrio deslustrado en la TACAR
- Ausencia de diagnóstico alternativo tras biopsia pulmonar transbronquial o BAL

Criterios Menores

- Edad > 50 años
- Disnea de esfuerzo inexplicada de comienzo insidioso
- Duración de los síntomas superior a 3 meses
- Crepitantes bibasales inspiratorios (secos o tipo “velcro”)

En el adulto inmunocompetente, la presencia de todos los criterios diagnóstico mayores y de al menos 3 de los 4 criterios menores incrementa la probabilidad de un correcto diagnóstico clínico de FPI

EPID: enfermedad intersticial pulmonar difusa. CV: capacidad vital. BAL: lavado broncoalveolar. P(A-a)O₂: diferencia de presión alveolar-arterial de O₂. DLCO: capacidad de difusión en el pulmón para CO. TACAR: tomografía axial computerizada de alta resolución.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Aunque el objetivo de este trabajo no es definir de manera detallada las características de todas estas enfermedades ya recogido en la Monografía Volumen XII NEUMOMADRID (2008), a continuación describiremos las principales características anatomo-patológicas y pronósticas de cada una de ellas, para resaltar la importancia que tiene caracterizarlas de forma correcta desde el punto de vista terapéutico y pronóstico.

Neumonía intersticial usual (NIU) o fibrosis pulmonar idiopática

Es la NII más común con una prevalencia estimada de 20/100.000 hab. en varones y 13/100.000 hab. en mujeres. En la tabla 1 se muestran los criterios diagnósticos de fibrosis pulmonar idiopática en ausencia de biopsia pulmonar quirúrgica según el consenso de la ATS/ERS⁽⁵⁾.

Las alteraciones histológicas incluyen desde el patrón en panal de abeja hasta la aparición de áreas de proliferación fibroblástica

con los acúmulos de colágeno (fibroblastic foci) y finalmente las áreas locales o generalizadas de fibrosis establecida⁽⁴⁾ (Fig. 2). Este patrón heterogéneo puede ayudar a distinguir la NIU de otras NII.

Generalmente progresa hacia la destrucción parenquimatosa y dentro de las NII es la de peor pronóstico ya que se asocia con una mediana de supervivencia de 2-3 años relacionado con el grado de fibrosis y proliferación fibroblástica^(5,6) (Fig. 3). En general los tratamientos esteroideos y con inmunosupresores son poco eficaces y se están investigando nuevas terapias como el interferón gamma.

Neumonía intersticial no específica (NINE)

Descrita en 1994 por Katzenstein y Fiorentino⁽⁷⁾. Las alteraciones histológicas se diferencian de la NIU en un patrón más uniforme de fibrosis e inflamación y la ausencia de la heterogeneidad temporal y de imagen en panal de abeja. Tiene mejor pronóstico que la NIU con una mediana de supervivencia de 56 meses y una mejor respuesta al tratamiento⁽⁸⁾.

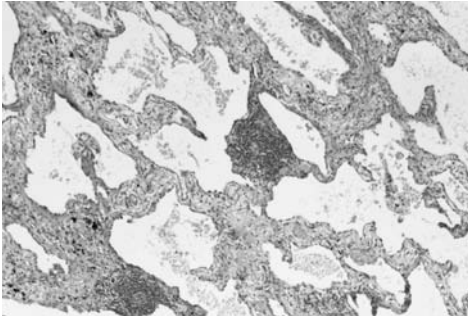


FIGURA 2. Área de neumonía intersticial en el contexto de una neumonía intersticial usual. Septos alveolares engrosados y moderado infiltrado inflamatorio linfocitario maduro (10X).

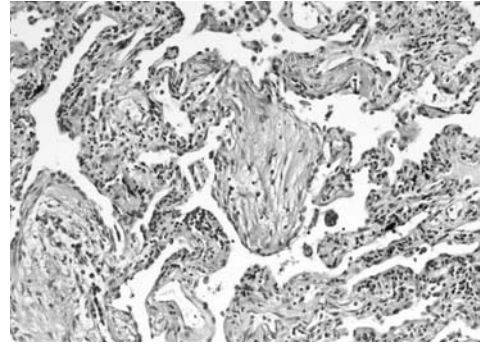


FIGURA 3. Foco fibroblástico en una neumonía intersticial usual (20X).

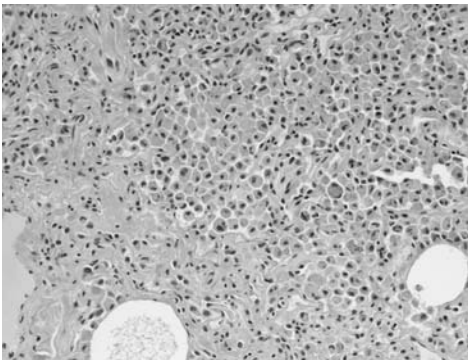


FIGURA 4. Neumonía intersticial descamativa (DIP). Espacios alveolares ocupados por numerosos macrófagos de citoplasmas discretamente pigmentados (20X).

Neumonía intersticial descamativa (NID)

Se caracteriza por la existencia de infiltrados difusos con macrófagos que respetan el alveolo (Fig. 4). Se pensaba que era un precursor de la NIU⁽⁹⁾ pero se ha visto que no es así. Se asocia casi exclusivamente a fumadores y el pronóstico suele ser bueno con respuesta al tratamiento esteroideo⁽¹⁰⁾.

Neumonía organizada criptogenética (NOC)

Aunque inicialmente se consideró equivalente a la Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada (BONO) se ha cambiado el término para evitar ser incluida en el grupo de Bronquiolitis Obliterante Constrictiva, que hace mención a un patrón característico en pacien-

tes con trasplante de pulmón o trasplante de médula ósea.

Histológicamente se caracteriza por áreas de neumonía organizada con la presencia de alvéolos y bronquiolos rellenos de tejido fibroblástico. Suele tener un curso subagudo semejando a la neumonía infecciosa y tiene un pronóstico excelente con tratamiento esteroideo aunque suele recurrir al cesar éste⁽¹¹⁾.

Neumonía intersticial aguda

Conocida habitualmente como Enfermedad de Hamman-Rich. Se caracteriza por la rápida aparición de áreas de daño alveolar difuso similar a lo que sucede en el SDRA diferenciándose de éste porque no se conoce la causa⁽¹²⁾.

Suele aparecer unas membranas hialinas prominentes en la fase proliferativa que evolucionan a hiperplasia de neumocitos tipo II y fibroblastos en la fase organizada. Se caracteriza por su rápida instauración con fallo respiratorio y tiene un pronóstico muy malo con un 50% de mortalidad a corto plazo⁽²⁾.

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

Es un término que se atribuye a los pacientes con manifestaciones clínicas de NII en los que se demuestra la existencia de bronquiolitis en la biopsia⁽¹³⁾. Se define por la existencia de una proliferación de macrófagos alveolares distribuidos de forma centroacinar a diferencia de la NID en los que la distribución es difusa.

Se relaciona con el consumo de tabaco y tiene un pronóstico bueno tras el cese del consumo⁽¹⁴⁾.

Neumonía intersticial linfoidea (NIL)

Es una entidad rara caracterizada por la presencia de una hiperplasia linfoide intersticial difusa. Se pensaba que era un precursor de procesos linfoproliferativos pero se ha visto que no es así. Suele asociarse a enfermedades sistémicas y autoinmunes (incluyendo la infección VIH)⁽³⁾.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Todas las NII se caracterizan por una serie de datos clínicos, radiológicos y funcionales que permiten establecer un diagnóstico de sospecha que debe ser confirmado siempre que sea posible con un diagnóstico anatómico-patológico lo más preciso posible.

Como bien recogen las guías publicadas en 2008 por la *British Thoracic Society* (BTS)⁽¹⁵⁾ ninguna prueba debe considerarse como el gold-estándar diagnóstico y parece que en un porcentaje variable de los casos la biopsia no añadiría información a los datos clínicos y radiológicos.

A pesar de esto lo que está claramente demostrado es que el diagnóstico de estas entidades requiere un abordaje multidisciplinar obteniendo la mayor cantidad de datos clínico, funcionales, radiológicos e histológicos compatibles.

De esta manera todos los pacientes con sospecha de NII en su aproximación diagnóstica deberían disponer de los siguientes datos:

Historia clínica detallada

En muchos casos una buena historia puede orientar e incluso resolver el problema diagnóstico en una parte sustancial de las EPID⁽¹⁶⁾; deben recogerse datos como la edad, historia de tabaquismo, enfermedades relacionadas y duración de síntomas.

Los síntomas más frecuentes de estas entidades suele ser la tos seca y la disnea progresiva que inicialmente es de esfuerzo y termi-

na haciéndose de reposo. En ocasiones puede acompañarse de dolor torácico. Deben buscarse datos que orienten a enfermedades autoinmunes o conectivopatías.

Exploración física

En la mayoría de casos el hallazgo suele ser la presencia de crepitantes secos denominados tipo “velcro” aunque también deben buscarse datos de cor pulmonale o de cianosis periférica. En la FPI, NINE o NID suelen ser habituales las acropatías.

Pruebas analíticas

Deberían incluir sistemático de sangre, bioquímica con determinación de electrolitos, creatinina y función hepática.

Pruebas de función respiratoria

Todos los pacientes deberían tener una gasometría arterial, una espirometría en reposo y una pletismografía. Estas enfermedades suelen cursar con alteraciones restrictivas con reducción de la TLC, VR y CRF.

Es muy importante en todos los casos en que sea posible disponer de un test de difusión pulmonar, ya que sirve para apoyar el diagnóstico y predice el pronóstico en muchos casos, aunque en ocasiones no se correlaciona con el estadio de la enfermedad. Finalmente también sería aconsejable realizar un test de la marcha de 6 minutos siempre que esté indicado por la situación clínica del paciente.

Estas pruebas son una herramienta básica para confirmar la presencia de estas enfermedades y para evaluar la gravedad y monitorizar la progresión y respuesta al tratamiento pero carecen de utilidad para el diagnóstico de entidades específicas⁽¹⁷⁾.

Radiografía de tórax

En la mayoría de casos la existencia de una NII puede sospecharse por sus hallazgos. En la mayoría de casos suele apreciarse un patrón intersticial reticular o nodular. Sin embargo la correlación entre los hallazgos de la Rx y el estadio de la enfermedad son bastante pobres.

En algunos estudios⁽¹⁸⁾ se estima una sensibilidad y especificidad en la detección de una EPID del 80 y 82 % respectivamente aunque sólo permite realizar un diagnóstico de presunción en el 23 % de los casos.

Tomografía computerizada de alta resolución (TACAR)

Es la técnica de elección para el diagnóstico Rx de estas enfermedades. Además no sólo confirma los hallazgos de la Rx simple en la mayoría de ocasiones sino que en los casos de NII que tienen una Rx normal es de gran utilidad.

Debe ser evaluada por radiólogos expertos en esta técnica y en enfermedades pulmonares. La sensibilidad y especificidad es especialmente elevada en los casos de FPI alcanzando el 80 y 90 % respectivamente⁽¹⁹⁾, siendo inferior a las otras NII.

El principal problema en su papel diagnóstico de la FPI radica en su valor predictivo negativo escaso⁽²⁰⁾, entorno al 65 %, por lo que la ausencia de un patrón típico no excluye la enfermedad. En un porcentaje de casos variable sus hallazgos sumados a la clínica y pruebas funcionales pueden permitir establecer el diagnóstico de determinadas NII sin necesidad de disponer de una histología compatible.

Ecocardiograma

Es útil en aquellos casos con NII y datos de hipertensión pulmonar ya que la aparición de ésta predice el pronóstico. Debería realizarse en todos los casos con alteración moderada o severa de la DLCO.

UTILIDAD DE LA BIOPSIA PULMONAR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

Con la llegada del TACAR varios artículos habían cuestionado la necesidad de obtener una biopsia pulmonar en pacientes con hallazgos típicos clínicos y radiológicos de NII. Sin embargo existen publicaciones recientes que demuestran la importancia de esta biopsia en aquellos casos en los que no puede establecerse ese diagnóstico de certeza.

Así según el artículo de Hunninghake et al.⁽²¹⁾ de 2001 sólo en el 58 % de los casos estudiados podía establecerse un diagnóstico de certeza con los hallazgos clínico-radiológicos, mientras que en el artículo de Raghuram⁽²⁰⁾ de 1999 los datos clínicos tenían un 62 % de eficacia y los radiológicos un 76 % para establecer el diagnóstico de NIU. Ambos estudios concluyen que hay un porcentaje de casos entorno al 30 % que requerirían de una biopsia pulmonar para establecer un diagnóstico de certeza.

Estos datos apoyan la necesidad de que en un número frecuente de casos se requiere una biopsia pulmonar para establecer el diagnóstico y estadio de las enfermedades intersticiales. Según se recoge en la mayoría de artículos, guías y en el último consenso ATS/ERS^(5,22) las indicaciones de la biopsia pulmonar en las EPID se recogen en la tabla 2.

TIPOS DE BIOPSIA PULMONAR

Biopsia transbronquial

Es el método inicial habitualmente empleado por tratarse de una técnica segura y con escasas complicaciones (5 %) que son normalmente menores (hemorragias o neumotórax)^(23,24) con un riesgo de complicaciones mayores menor del 0,5 %⁽²⁵⁾. Sin embargo, a diferencia de otras enfermedades intersticiales como la sarcoidosis, la linfangitis carcinomatosa, procesos infecciosos o neumonía eosinófila crónica en los que la biopsia transbronquial (BTB) es el procedimiento de elección para su diagnóstico la rentabilidad de la BTB en la NII se considera generalmente baja.

En este sentido, estudios publicados en población no seleccionada con enfermedad pulmonar intersticial difusa, afirman que la rentabilidad de la BTB es variable oscilando entre el 29-79 %^(26,27), siendo mucho mayor en los estudios que incluyen un mayor número de casos con procesos granulomatosos y metástasis (65-89 %)^(28,29). En todos estos estudios se recomienda en general la toma de 4-6 muestras de biopsias para incrementar el rendimiento⁽³⁰⁾.

Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la sarcoidosis en los que la combinación

TABLA 2. Indicaciones de realización de biopsia pulmonar en las EPID

- Necesidad de establecer un diagnóstico específico: esto es especialmente reseñable en aquellos casos con presentación atípica:
 - Edad inferior a 50 años
 - Fiebre mantenida
 - Pérdida de peso
 - Hemoptisis
 - Curso rápidamente progresivo
 - Cambios radiológicos en Rx tórax o TACAR
- Manifestaciones extrapulmonares no explicadas por la patología sospechada
- Establecer el grado de severidad del proceso cuando esto sea preciso
- Excluir procesos neoplásicos o infecciosos que en ocasiones pueden simular enfermedades intersticiales progresivas
- Identificar procesos que pudieran tener mejor respuesta al tratamiento de lo que inicialmente se preveía
- Establecer un diagnóstico definitivo y predecir el pronóstico antes de iniciar procedimientos o terapias con importantes efectos adversos. Dentro de este apartado y dado que se empieza a disponer de nuevos agentes terapéuticos para pacientes con NII habría que tener en cuenta que todos los ensayos clínicos que se realicen con estas nuevas terapias deberían tener muestras de tejido pulmonar de sus pacientes para determinar su verdadera eficacia

de la BTB unida a otras técnicas endoscópicas como la punción transbronquial o la recientemente aparecida ultrasonografía endoscópica (USEB)⁽³¹⁾ pueden considerarse la técnica diagnóstica de elección, en la NII su rentabilidad puede considerarse escasa debido a que estas enfermedades suelen tener una distribución parcheada y son difíciles de caracterizar con pequeñas biopsias.

Por este motivo las recomendaciones publicadas por la BTS recogen que la BTB no suelen permitir el diagnóstico específico de la NII, a excepción de de la Neumonía Organizada Criptogenética en la que sí tiene alta rentabilidad⁽³²⁾, y que en estos casos la técnica de elección para un correcto diagnóstico histológico debe ser, siempre que sea posible, la biopsia quirúrgica.

Biopsia pulmonar quirúrgica

Con la biopsia quirúrgica (BQ) se puede obtener una gran cantidad de tejido pulmonar lo que permite que la rentabilidad diagnóstica para la NII sea muy elevada, en general por encima del 90 %.

Sin embargo antes de indicar la BQ en pacientes con NII deben de tenerse en cuenta dos consideraciones:

Seguridad de la técnica quirúrgica.

El reconocimiento de que en algunos casos es suficiente con los datos clínicos, radiológicos, fundamentalmente del TACAR y los resultados de las técnicas endoscópicas para establecer un diagnóstico de certeza elevado.

Seguridad de la biopsia quirúrgica

La probabilidad de complicaciones de la BQ es baja ya que está situada entorno al 7-10 % según la definición de morbilidad de los casos, con un riesgo de mortalidad inferior al 1 % en la mayoría de series^(33,34). Por otro lado, se ha observado que la BQ no produce deterioro significativo de la función pulmonar en seguimientos a 6 meses⁽³⁵⁾.

Las principales complicaciones derivadas de la cirugía son el dolor torácico y la fuga aérea persistente que en la mayoría de casos se resuelven sin mayores problemas con un tratamiento adecuado. La biopsia pulmonar “idealmente” debería realizarse antes de iniciar cualquier

TABLA 3. Contraindicaciones relativas de la biopsia quirúrgica en la neumonía intersticial idiopática

- Estadios finales de la enfermedad con evidencia radiológica de infiltrados alveolares difusos ya que en estos casos la mortalidad es muy elevada y las opciones terapéuticas son escasas
- Comorbilidad grave del paciente bien por enfermedad cardiovascular grave o severa alteración de la función respiratoria así como los casos de edad muy avanzada ya que suponen un elevado riesgo anestésico
- Dificultad para la obtención de muestras adecuadas de varias localizaciones (al menos dos lóbulos)
- Ventilación mecánica o terapias inmunosupresoras ya que incrementan el riesgo de muerte y complicaciones severas de la BQ

tratamiento inmunosupresor incluyendo los esteroides aunque en un gran número de casos esto no es así. En este sentido la biopsia quirúrgica representa un papel importante no sólo a la hora de establecer un diagnóstico de certeza en la mayoría de casos sino que en un porcentaje entre el 18-65% de los pacientes determina un “cambio terapéutico”^(36,37).

A pesar de tratarse de una técnica segura y que no existen contraindicaciones absolutas sí que existen una serie de contraindicaciones relativas de la BQ en la NII que se recogen en la tabla 3.

Biopsia quirúrgica abierta versus videotoroscopia

La BQ para el diagnóstico de NII se realizaba clásicamente por biopsia pulmonar abierta mediante toracotomía pero en los últimos años, especialmente desde inicios de los 90, la aparición de la videotoroscopia asistida (VATS) ha supuesto una importante alternativa (Fig. 5).

Hay estudios retrospectivos de hace años⁽³⁸⁻⁴¹⁾ que mostraban que los casos de VATS se asocian a menores requerimientos de analgesia, menor estancia hospitalaria, menor sangrado y menor cantidad de días con tubo de drenaje endotorácico. Sin embargo, estos estudios tienen la limitación de la falta de randomización.

Posteriormente se realizaron dos ensayos clínicos randomizados^(42,43) en pacientes con enfermedad intersticial difusa, publicados ambos en el año 2000 (Ayed et al., Miller et

al.), que compararon ambas técnicas y con un número total de pacientes de 103. En ambos estudios no hay diferencias en cuanto al tiempo de cirugía, número de complicaciones o eficacia diagnóstica. Sin embargo mientras que en el estudio de Ayed et al. sí existía una menor estancia hospitalaria y requerimientos analgésicos en los casos de VATS en el de Miller et al. no existían diferencias significativas en ninguno de estos aspectos. Existe un tercer estudio randomizado⁽⁴⁴⁾ (Santambrogio et al.) que compara ambas técnicas pero en nódulos pulmonares y en éste también se objetivó una disminución de la estancia hospitalaria y de las escalas de dolor. Estos datos se confirman en una revisión sistemática en relación con la VATS, aunque la mayoría de casos eran intervenciones de neumotórax o lobectomías y había un menor número de casos de resecciones pulmonares en pacientes con NII⁽⁴⁵⁾.

Por otra parte, se han realizado también análisis de coste-eficacia de ambas técnicas con resultados dispares y de difícil interpretación. En un primer estudio publicado en 1994⁽⁴⁶⁾ los costes de la VATS eran superiores que los de la biopsia pulmonar abierta, sin embargo estos resultados no fueron confirmados en un estudio posterior⁽⁴⁷⁾.

Existen circunstancias especiales como los pacientes con ventilación mecánica o con enfermedad avanzada en los que solía preferirse un abordaje por VATS, sin embargo esta



FIGURA 5. Biopsia pulmonar videotoroscópica. La endoGIA grapa y secciona el parénquima pulmonar permitiendo realizar una amplia biopsia del pulmón patológico.

técnica tampoco ha demostrado en estos casos seleccionados ser mejor que la biopsia pulmonar abierta y por eso en muchas circunstancias se prefiere un abordaje por mini-toracotomía de 5 cm por vía submamaria.

Finalmente, dado que ambas técnicas han demostrado que tienen una elevada rentabilidad diagnóstica y que tienen resultados similares de morbi-mortalidad y costes, la decisión de realizar una u otra dependerá por tanto de la experiencia y preferencia del cirujano.

Localización y número de biopsias

Existe mucha controversia sobre cuál debe ser la localización de la BQ en paciente con NII. Clásicamente se ha considerado que los sitios preferidos serían el lóbulo medio y la lingula ya que técnicamente son las localizaciones de más fácil acceso.

Existen algunos artículos clásicos como el de Newman et al.⁽⁴⁸⁾ que afirmaban que debían evitarse esas zonas ya que en muchas ocasiones mostraban alteraciones poco específicas con zonas extensas de fibrosis y alteraciones vasculares. Sin embargo, publicaciones más recientes como la de Chechani et al.⁽⁴⁹⁾ (1992) o de Temes et al.⁽⁵⁰⁾ (2002) demuestran que la lingula y el lóbulo medio dan una información histológica similar que la de otros lóbulos en los casos de afectación difusa.

Dado que los pacientes con NII suelen tener una afectación heterogénea, no se aconseja realizar las biopsias en un único lóbulo ya que hasta en un 21 % de los casos la histología en dos muestras de lóbulos distintos puede ser diferente⁽⁵¹⁾.

Por estos motivos es aconsejable realizar las biopsias basándose en el consenso individualizado por caso entre los neumólogos, radiólogos y cirujanos torácicos teniendo en cuenta los hallazgos de la TACAR y debiendo excluirse las áreas en panal de abeja y las áreas normales.

Según aconsejan algunos artículos^(52,53) y recogen las guías más recientes como la de la BTS⁽¹⁵⁾, una vez seleccionada las áreas a biopsiar es aconsejable obtener 2-3 muestras de al menos 3 cms de diámetro y a una distancia de al menos 3-5 cms de la superficie pleural para evitar los fenómenos de pleuritis que puedan interferir en los hallazgos histológicos.

En este sentido la VATS permitiría una mayor visualización intratorácica y la obtención de más muestras y de un mayor número de localizaciones, sin embargo, como describimos previamente, cuando se ha comparado sus resultados en términos de rentabilidad diagnóstica con la OLB éstos son similares.

Una vez obtenidas las muestras (de al menos dos lóbulos y con las características antes mencionadas) éstas deben remitirse en fresco al laboratorio y en el menor tiempo posible para que en éste se fijen con formol. A diferencia de lo que sucede con otras preparaciones histológicas obtenidas por BQ, especialmente en los tumores o infecciones, los análisis con inmunofluorescencia, técnicas inmunohistoquímicas y PCR tienen menos relevancia y debe reservarse la mayor parte del tejido para el análisis anatómo-patológico convencional.

También cabe destacar que en muchas ocasiones el acuerdo interobservador entre varios patólogos no suele ser muy elevado pero que éste se incrementa cuando las biopsias son múltiples y cuando se trata de patólogos familiarizados con diagnóstico de patologías intersticiales. En este sentido un dato muy relevante es la importante variabilidad interobserva-

dor en la interpretación histológica. En un estudio reciente⁽⁵⁴⁾ la variación entre 10 histopatólogos experimentados fue bastante relevante (coeficiente Kappa 0,40) y no aceptable clínicamente mientras que en otro se objetivaba una discordancia en el 30% en las NII⁽⁵⁵⁾.

Un escenario bastante frecuente suele ser aquel en el que el conjunto de datos clínicos, de función respiratoria, radiológicos y de muestras broncoscópicas no son suficientes para establecer un diagnóstico de certeza. En estos casos y siempre teniendo en cuenta las contraindicaciones relativas debe intentar obtenerse muestras de biopsia quirúrgica ya que éstas en muchas ocasiones no sólo permiten aclarar el diagnóstico sino que permiten establecer un pronóstico de enfermedad e iniciar o modificar un tratamiento.

RECOMENDACIONES FINALES

A modo de resumen y según recoge el consenso ATS/ERS y las guías de la BTS se establece un sumario de recomendaciones para la biopsia quirúrgica (BQ) en las NII que serían las siguientes:

- La BQ cuando se requiera debe obtenerse siempre antes de iniciar el tratamiento.
- Un diagnóstico de certeza de NIU u otras neumonías intersticiales, excluyendo la NOC, sólo puede realizarse con los resultados de la BQ.
- Siempre que se realiza una BQ en casos de neumonía intersticial deben obtenerse más de una muestra de más de una localización, preferiblemente de dos lóbulos diferentes.
- La obtención de muestras en diferentes lóbulos es más sencilla con la VATS que con la OLB. La VATS se asocia además con menos dolor perioperatorio que la OLB.
- Las zonas a biopsiar deben elegirse basándose en los hallazgos de la TACAR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz MA, Xaubet A, Amcochea J. Enfermedades intersticiales. En Casan P, García Río, Gea J, eds. Fisiología y Biología Respiratorias. Madrid. 2007; 417-42.

2. Xaubet A, Ancochea J, Morrell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 64-70.
3. 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.
4. Selman S, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolution hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 136-51.
5. Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. A population based cohort study. *Chest.* 1998; 113: 396-400.
6. Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston ID. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: response to treatment and survival. *Thorax.* 2007; 62: 62-6.
7. Katzenstein AL, Fiorentino DF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 136-47.
8. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: prognosis significance of cellular and fibrosing patterns survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 19-33.
9. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathological classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 646-64.
10. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *NEJM.* 1978; 298: 801-9.
11. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax.* 2000; 55: 318-28.
12. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute Interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol.* 1986; 10: 256-67.
13. Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 880-4.
14. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64: 1373-80.

15. Wells AU, Hirani N. BTS Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial Lung Disease Guideline. *Thorax*. 2008; 63: 1-58.
16. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to accurate diagnosis. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 409-19.
17. Lama VN, Martinez F. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 435-53.
18. Zompatori M, Bna C, Poletti V, Spaggiari E, Ormitti F, Calabron E. Diagnostic imaging of diffusing infiltrative disease of the lung. *Respiration*. 2004; 71: 4-19.
19. Mueller-Hang C, Grosse C, Schmid K, Stiebelhner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiology*. 2007; 27: 595-615.
20. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Douglas EW, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases. *Chest*. 1999; 116: 1168-74.
21. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 193-6.
22. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, Miller DL, Miller JI Jr. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 2172-9.
23. Zavala DC. Pulmonary hemorrhage in fiberoptic transbronchial biopsy. *Chest*. 1976; 70: 584-88.
24. García Quero C, García Luján R, Gonzalez Torralba F, De Miguel Poch E, Alfaro Abreu J, Villena Garrido V et al. Profitability of the bronchoscopy in the diagnosis of focal pulmonary malignant lesions. *Rev Clin Esp*. 2008; 208: 51-6.
25. Pue CA, Patch ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest*. 1995; 107: 430-2.
26. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123: 280-5.
27. Poletti V, Patelli M, Ferracini R, Simonetti M, Spiga L. Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis*. 1988; 5: 43-50.
28. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997; 52: 324-9.
29. Puar HS, Young RC Jr, Armstrong EM. Bronchial and transbronchial lung biopsy without fluoroscopy in sarcoidosis. *Chest*. 1985; 87: 303-6.
30. Curley FJ, Johal JS, Burke ME, Fraire AE. Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest*. 1998; 113: 1037-41.
31. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1156-64.
32. Glaspole IN, Wells AU, du Bois RM. Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001; 56: 225-32.
33. Ray JF 3rd, Lawton BR, Myers WO, Toyama WM, Reyes CN, Emanuel DA et al. Open pulmonary biopsy. Nineteen-year experience with 416 consecutive operations. *Chest*. 1976; 69: 43-7.
34. Shah SS, Tsang V, Goldstraw P. Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *Respiration*. 1992; 59: 243-6.
35. Daniel Z, Gilchrist FC, Marciniak SJ, Pantelidis P, Goldstraw P, Pastorino U et al. The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur Respir J*. 2000; 16: 67-73.
36. Kramer MR, Berkman N, Mintz B, Godfrey S, Saute M, Amir G. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg*. 1998; 65: 198-202.
37. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21: 621-6.
38. Mouroux J, Clary-Meinesz C, Padovani B, Perrin C, Rotomondo C, Chavaillon JM et al. Efficacy and safety of videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997; 11: 22-6.
39. Ferson PF, Landrenau RJ, Dowling RD. Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease. *J Thorac Cardiovas Surg*. 1993; 106: 194-9.
40. Ravini M, Ferraro G, Barbieri B, Colombo P, Rizzato G. Changing strategies of lung biopsies in diffuse lung diseases: the impact of video-assisted thoracoscopy. *Eur Respir J*. 1998; 11: 99-103.

41. Bensard DD, McIntyre R, Waring B, Simon J. Comparison of video assisted thoroscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest*. 1993; 103: 765-70.
42. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J R Coll Surg Edinb*. 2000; 45: 159-63.
43. 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 interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1647-50.
44. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 868-70.
45. Sedrakyan A, van der Meulen J, Lewsey J, Treasure T. Variation in use of video assisted thoracic surgery in the United Kingdom. *BMJ*. 2004; 329: 1011-2.
46. Molin LJ, Steinberg JB, Lanza VA. VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58: 1595-8.
47. Carnochan FM, Walker WS, Cameron EW. Efficacy of video assisted thoroscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax*. 1994; 49: 361-3.
48. Newman SL, Michel RP, Wang NS. Lingular lung biopsy: is it representative? *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 1084-6.
49. Chechani V, Landreneau RJ, Shaikh SS. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 296-300.
50. Temes RT, Joste NE, Allen NL, Crowell RE, Dox HA, Wernly JA. The lingula is an appropriate site for lung biopsy. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69: 1016-8.
51. 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.
52. Flint A, Martinez FJ, Young ML, Whyte RI, Toews GB, Lynch JP 3rd. Influence of sample number and biopsy site on the histologic diagnosis of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 1605-7.
53. Vidone RA, Libratin CR. Laboratory investigation in the diagnosis of pulmonary disease. En: Shields TW, Locicero J, PonnRB eds. *General Thoracic Surgery*, 5th ed. Philadelphia: Lipincott Williams Wilkins; 2000. p. 225-44.
54. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax*. 2004; 59: 500-5.
55. Sánchez-Varilla JM, Recio-Gallardo S, Benítez-Moya JM, Almadana-Pacheco V, Peña de Bustillo J, Martínez-Puentes V. Variability among pathologists in the histological diagnosis of diffuse interstitial lung diseases]. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 566-8.