VALOR DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN EL ESTUDIO PULMONAR DE CONECTIVOPATIAS

J. Martín Juan, E Valenzuela.
H. U. Virgen del Rocío. Servicio de Respiratorio. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del colágeno constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente. La etiología y patogenia concreta de cada enfermedad no se conoce en su totalidad. En el proceso inflamatorio puede participar, con mayor o menor frecuencia según cada tipo de enfermedad, toda la estructura pulmonar, desde vía aérea, intersticio y pleura hasta el sistema vascular[(1)].

El daño pulmonar observado en el estudio de biopsia pulmonar, salvo ciertos detalles, es muy similar al observado en la fibrosis pulmonar idiopática[(2-3)]. Al igual que sucede con otros procesos que abocan a la fibrosis pulmonar, la alveolitis media el trastorno de las estructuras alveolares desde las fases más iniciales de la enfermedad intersticial y precede al desarrollo de fibrosis[(4)].

El diagnóstico de afectación pulmonar en estas enfermedades asienta en cuatro pilares: los datos clínicos, la radiología (sobre todo la TAC de alta resolución), los estudios de función respiratoria (EFR) y los datos aportados por el lavado broncoalveolar (LBA).

La sintomatología en estos pacientes, fundamentalmente la disnea, puede tener un origen multifactorial (debilidad de musculatura respiratoria, limitación de pared, obstrucción de vía aérea, compromiso intersticial o enfermedad vascular pulmonar asociada). Además, la sintomatología en fases iniciales no suele presentar síntomas.

La TAC torácica de alta resolución resulta mucho más sensible que la radiología simple en detectar alteraciones precoces, aunque resulta más rentable a medida que la afectación pulmonar es más evidente. A pesar de ello, tiene un papel importante para valorar de forma no invasiva la extensión y severidad de la afectación pulmonar y sin lugar a dudas puede ser de gran utilidad en el seguimiento de estos pacientes[(5-6)].

Los EFR son esenciales en la valoración inicial y muy útiles en el seguimiento y valoración de la respuesta terapéutica[(7)]; además, tienen importantes implicaciones pronósticas a largo plazo[(8-9)]. Sin embargo, a menudo resultan normales en estadios tempranos, no guardan correlación con la anormalidad histológica y no son útiles para predecir la repuesta a corto plazo.

El LBA permite obtener muestras celulares y de material soluble procedente del tracto respiratorio inferior. Su aplicación en el estudio de este grupo de enfermedades en fases subclínicas (antes de que existan síntomas respiratorios, deterioro funcional o manifestaciones radiológicas) ha permitido detectar alveolitis inflamatoria subclínica en un porcentaje importante de paciente[(4)]. La presencia de neutrófilos en el fluido de LBA en estas fases se asocia con alto riesgo de deterioro funcional en pacientes no tratados, mientras que la normalidad del LBA o una alveolitis linfocitaria aislada se asocia con estabilidad funcional.

En otros estudios posteriores se demostró, además, correlación de la celularidad en el LBA con la intensidad, progresión de los síntomas, deterioro funcional y respuesta al tratamiento [(10-11)].

En un estudio reciente realizado en pacientes con esclerodermia y enfermedad intersticial, un LBA activo en pacientes no tratados se asoció con más severidad funcional y más deterioro. Sin embargo, en los casos con LBA activo se observó un efecto positivo del tratamiento con corticoides e inmunosupresores[(12)].

VALIDACIÓN DEL LBA COMO TÉCNICA ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR

El papel clínico del LBA en pacientes con conectivopatías está aún por definir[13]. Dado que en fases iniciales puede existir en un porcentaje importante de pacientes una alveolitis subclínica similar a la observada en fases con enfermedad intersticial establecida, no es posible utilizar este dato para diagnóstico de enfermedad intersticial en un paciente concreto (este término implica presencia de síntomas, alteraciones radiológicas y/o deterioro funcional).

Por ello, la validación del LBA como técnica complementaria a los estudios habituales en la valoración inicial y en el seguimiento debe orientarse en la búsqueda de otras utilidades tales como complemento de la valoración funcional respiratoria, valor pronóstico o predictivo de respuesta terapéutica o monitorización del efecto del tratamiento.

CORRELACIÓN ENTRE CELULARIDAD DEL LBA Y CAMBIOS FUNCIONALES

En trabajos previos se ha estudiado la correlación entre los hallazgos histopatológicos en biopsia pulmonar y los EFR en pacientes con FPI[14]. Hay menos estudios existentes sobre correlación entre celularidad en el fluido de LBA y función respiratoria en pacientes con conectivopatías.

En el estudio prospectivo actual que llevamos a cabo en el H.U. Virgen del Rocío con pacientes procedentes de la Unidad de Colagenosis nos hemos planteado este aspecto como uno de los objetivos. Las características del grupo de 35 pacientes estudiado se muestran en la Tabla 1. A efectos de valoración de celularidad en el fluido de LBA se incluye un grupo control de 14 pacientes, 7 fumadores y 7 no fumadores[15].

TABLA 1

PACIENTES INCLUIDOS EN ESTUDIO (N=35)

			EDAD	FUM.
Lupus eritematoso sistémico	(LES)	10	47.4±16	2/10
Esclerosis sistémica progresiva	(ESP)	13	57±13	1/13
Enf. mixta del tejido conectivo	(EMTC)	3	60.7±6	-
Dermatopolimiositis	(DM/PM)	4	26.6±4	-
Conectivopatía no definida	(CND)	5	55±12	-
G. control	(GC)	14	48±16	7/14

Datos expresados como X±DS.

Los EFR, incluyendo espirometría, volúmenes, presiones musculares, difusión y parámetros de intercambio gaseoso fueron realizados cada tres meses a lo largo de un año. La técnica del LBA fue realizada cada 6 meses. Los resultados del EFR al inicio del estudio se muestran en la Tabla 2. El síndrome restrictivo y la obstrucción aislada de vías finas (OVF) fueron los hallazgos más frecuentes. Con menos frecuencia se observó un síndrome obstructivo puro independiente del hábito tabáquico.

TABLA 2

ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO Y TRATAMIENTO PREVIO AL INICIO DEL ESTUDIO

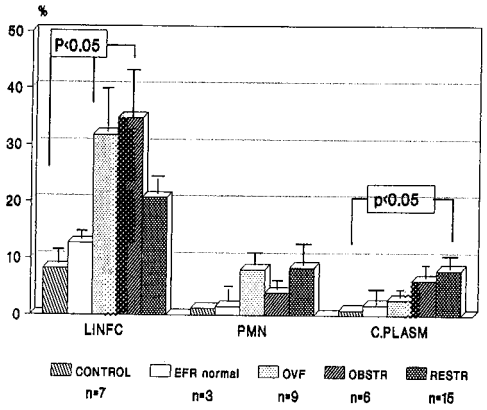
		*TRATADOS	F. NORMAL	DLCO/VA	OVF	OBSTR	RESTR
LES	(n=10)	4/10	-	6/10	3/10	4/10	3/10
ESP	(n=13)	1/13	2/13	7/13	4/13	1/13	4/13
EMTC	(n=3)	2/3	-	1/3	-	-	3/3
DM/PM	(n=4)	3/4	-	2/4	-	-	4/4
CND	(n=5)	2/5	1/5	2/5	2/5	1/5	1/5
TOTAL	n=35	12/35	3	18/35	9	6	15

(*) Tratamiento con corticoides en el mes anterior al LBA.
OVF: Obstrucción de vías finas; OBSTR: s. obstructivo; RESTR: s. restrictivo.

En relación con el grupo control se observó un incremento de todas las series celulares (linfocitos, polimorfonucleares y células plasmáticas) en los distintos patrones funcionales (Fig. 1) y resultó llamativa la evidencia de alteración clara en la celularidad en pacientes que tan sólo presentaban OVF. Este defecto funcional, por lo tanto, debería tenerse en cuenta por la posibilidad de constituir un parámetro precoz de afectación funcional.

FIGURA 1

FUNCIÓN RESPIRATORIA Y CELULARIDAD EN EL LBA

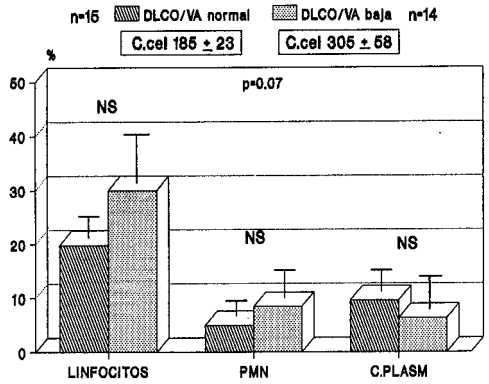


Un descenso aislado de la DLCO/VA se observó en 2 pacientes, mientras que este defecto se asoció a trastomo de otros parámetros funcionales en 16 casos. Este parámetro describe en realidad la cantidad de lecho capilar funcionante en contacto con alvéolos ventilados y por lo tanto refleja el grado de integridad de la membrana alvéolocapilar. Parece admitido que el descenso en este parámetro se asocia más con una obliteración o distorsión del lecho capilar que con un engrosamiento de la barrera por inflamación o fibrosis. Dado que depende del volumen alveolar, es necesaria su corrección con este dato DLCO/VA) ya que en procesos restrictivos hay una reducción paralela del VA y por lo tanto su valoración aislada (DLCO) puede inducir a error al mostrar valores cercanos a la normalidad.

En nuestro estudio hemos observado diferencias claras en la concentración celular, aunque no alcanzaban la significación estadística, entre los pacientes que mostraban DLCO/VA normal y aquellos con DLCO/VA baja (Fig. 2). Por lo tanto, la alveolitis, como reflejo de alteración intersticial, parece relacionarse con alteración en este parámetro de intercambio.

FIGURA 2

DIFUSIÓN Y CELULARIDAD EN EL FLUIDO DE LBA



Este dato es de singular importancia, ya que un descenso aislado de DLCO/VA aparece en una amplia proporción de pacientes en fases iniciales. En estos casos, la valoración mediante LBA puede ser útil para discriminar si hay predominio en el origen inflamatorio o vascular.

ALTERACIONES EN LBA CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Una vez establecido el deterioro funcional, la evolución funcional en estos pacientes es favorable en una pequeña proporción de los mismos, siendo los más respondedores los que presentan síndrome restrictivo y OVF, defectos comunes en las distintas enfermedades. El síndrome obstructivo (más frecuente en pacientes con LES), en nuestra experiencia muestra escaso beneficio con el tratamiento (Tabla 3).

TABLA 3

FUNCIÓN RESPIRATORIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Función respiratoria	Evol. funcional	
	Respuesta	No respuesta
NORMAL (n=3)	2	1 – DLCO/VA
DLCO/VA (n=2)	1	1
OVF (n=9)	5	4
OBSTR (n=6)		6
RESTR (n=15)	8	7
+DLCO/VA (n=16)	5	11

En los pacientes con patrón funcional restrictivo la recuperación funcional (FVC) con tratamiento con corticoides e inmunosupresores es lenta y máxima entre los 9 y 12 meses. Otro parámetros, como el cociente RV/TLC, pueden ser más precoces (Tabla 4).

TABLA 4

EVOLUCIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA
PATRÓN RESTRICTIVO (n=15)

	RESPONDEDORES (N=8)				
	BASAL	3M	6M	9M	12M
			* —— *	* —— *	
FVC%	65.3±7	71.2±6	73.1±5	81±5	81±5
				* —— *	
FEV1/FVC	80.8±2	82.8±2	78.3±2	78±2	78±2
MMEF%	49.3±7	56.1±9	48.8±7	50±7	49±8
		* ——	* ——	* ——	*
RV/TLC	0.53± 0.03	0.43± 0.02	0.42± 0.02	0.41± 0.04	0.38± 0.03
DLCO	83±5	79±5	78±5	78±5	89±7

—— p<0.05 respecto a datos basales (test Wilcoxon).

Las causas de un síndrome restrictivo en pacientes con conectivopatías es multifactorial y es necesario realizar una valoración funcional completa para descartar un origen extrapulmonar.

El LBA permite acceder al estudio de la alveolitis y por lo tanto aporta una información complementaria útil en cuanto a establecer una base inflamatoria. Pero además, como ha sido demostrado en pacientes con FPI[16], en nuestro estudio hemos encontrado diferencias entre respondedores y no respondedores. Los primeros mostraban una alveolitis más intensa, generalmente mixta, aunque con incremento significativo en el porcentaje y número absoluto de linfocitos (Tabla 5).

Por lo tanto, esta técnica puede ser de gran interés, ya que los hallazgos no sólo se asocian con los cambios funcionales sino también, en determinados casos, con la respuesta al tratamiento con corticoides e inmunosupresores.

EFECTOS DEL TRATAMIENTO SOBRE CELULARIDAD DE LBA

La realización de LBA secuencial puede permitir, por una parte, monitorizar el efecto del tratamiento sobre las poblaciones celulares y, por otro lado, determinar el grado de paralelismo entre la recuperación funcional y los cambios en la celularidad.

TABLA 5

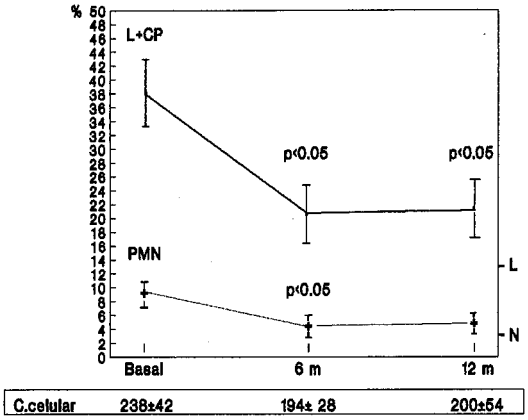
PATRÓN RESTRICTIVO
DIFERENCIAS ENTRE RESPONDEDORES
Y NO RESPONDEDORES AL INICIO DEL ESTUDIO

	Respondedores	No respondedores	p
FVC %	65.3±7	67.6±6	NS
FEV1/FVC	80.8±2	85±3	NS
MMEF %	49.3±7	64±8	NS
RV/TLC	0.53±0.03	0.42±0.05	NS
DLCO/VA	83±5	76.6±7	NS
Grad.A-a0_2	13.8	13.6	NS
PMI	80±7	65±6	p=0.05
LBA			
Céls/ml			
(x10^3	206±49	266±62	NS
Linfc %	30.1±8	15.7±3	p<0.05
PMN %	11.6±3	5.4±1	NS
C. Plasm %	6.3±2	9.3±4	NS

El protocolo de tratamiento empleado en este estudio, a diferencia de otros estudios, ha sido deflazacort 1 mg/kg/día en pauta descendente hasta un total de 6 semanas y azatioprina 2 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día mantenido hasta 6 meses. La valoración clínica y funcional fue decisiva sobre el mantenimiento del tratamiento con inmunosupresores hasta 12 meses.

FIGURA 3

EFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA CELULARIDAD DEL LBA



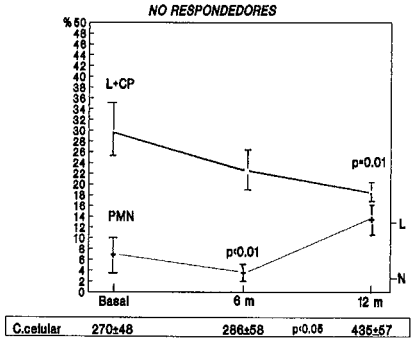
Según los datos preliminares de nuestro estudio hemos comprobado, igual que lo establecido en otros estudios en fases iniciales en los cuales la alveolitis precede del deterioro funcional, que los cambios en la celularidad del LBA inducidos por el tratamiento se anticipan a la recuperación funcional.

En pacientes respondedores, la concentración celular y el porcentaje de poblaciones celulares descienden mostrando valores a los 6 meses significativamente menores que en situación basal. En el control de LBA realizado a los 12 meses, los parámetros siguen mostrando el descenso significativo, pero persisten por encima de los límites normales (Fig. 3) El significado de esta "alveolitis residual" tras completar tratamiento es desconocida, pero es probable queconstituya una situación latente para el desarrollo de nuevas agudizaciones tras retirada del tratamiento. Puede obtenerse una información adicional del seguimiento funcional de estos pacientes.

En los no respondedores, por el contrario, tras la caída observada a los seis meses, se observa una tendencia al incremento en la población de polimorfonucleares, siendo evidente en el control realizado a los doce meses. Junto a ello también se observa una tendencia a un incremento a la concentración celular (Fig. 4).

FIGURA 4

EFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA CELULARIDAD DEL LBA



Desconocemos aún qué utilidad real tiene en el manejo terapéutico en estos pacientes la monitorización intermedia del efecto del tratamiento, aunque sí creemos que debe realizarse un control mediante LBA previamente a la retirada del tratamiento.

En definitiva, aunque el LBA no permite establecer el diagnóstico de enfermedad intersticial en pacientes con conectivopatía, otros aspectos de interés como valoración predictiva de deterioro funcional o de respuesta al tratamiento o monitorización del efecto de distintas pautas de tratamiento pueden ser de gran interés en el manejo clínico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFíA

1 Widernann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. Clin Chest Med 1989; 10: 677-722.

2. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Structural features of interstitial lung discases in systemic sclerosis. Am Rev Respir Dis 199 1; 144: 706-13.

3. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV -Interstitial lung disease in polyrnyositis and dermatornyo sitis. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 727-33.

4. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, et al. Subclinical pulmonary involvement in collagen vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 574-80.

5. Wefis AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systernic sclerosis: bronchoalveoloar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. Am Rev Respir Crit Care Med 1994; 150: 462-8.

6. Remy-Jardin M, Rerny J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY Pulmonary involvement in progressive systemie sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary funcion tests, and bronchoalveolar lavage. Radiology 1993; 188: 499-506.

7. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H, Simmons M, Duann S. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progresive systemic sclerosis. Am J Med 1987; 83: 83-92.

8. Steen V, Owens G, Fino G, Rodnan G, Medsger T. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. Arth Rheum 1985; 759-67.

9. Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemc sclerosis. Chest 1987; 91: 118-27.

10. Green NB, Solinger AM, Baughman RP. Patients with collagen vascular discase and dyspnea. The value of gallium scanning and bronchoalveolar lavage in predicting response to steroid therapy and clinical outcome. Chest 1987; 91: 698-703.

11. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. Am J Med 1990; 88: 470-6.

12. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of lung. Am J Respir Crit Car Med 1996; 154: 400-6.

13. Wallaert B, Hoorelbeke A, Sibille Y, Rossi. The clinical role of bronchoalveolar lavage in collagen-vascular diseases. Eur Respir Rev 1992; 2: 64-8

14. Cherniack RM, Co1by TV, Flint A, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1180-8.

15. Martín Juan U, Valenzuela Mateos F, Soto Campos G, et al. Estudio de calidad y selección de muestras de lavado broncoalveolar (LBA) en neumopatías difusas. Arch Bronconeumol 1996; 32: 332-40.

16. Turner-Warwick M, Haslam PL. Value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 26-34.

Agradecimiento:

A los Dres. J. Sánchez Román y M.J. Castillo, de la Unidad de Colagenosis, por la importante colaboración en la realización de este estudio.