

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS

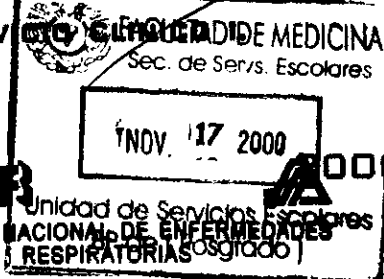
INDICE PAO_2/PAO_2 COMO FACTOR DE
RIESGO PREDICTOR DE MUERTE EN
PACIENTES CON NEUMOPATIA INTERS-
TICIAL DISEMINADA SOMETIDOS A
BIOPSIA PULMONAR QUIRURGICA.

TESIS DE SUBESPECIALIDAD

DUE PARA OBTENER EL GRADO DE
N E U M O L O G O
P R E S E N T A E L

DR. JORGE PEDROZA GRANADOS

ASESOR: DR. GUILLERMO CERRILLO RODRIGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA



INER MEXICO, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
DIRECCION DE ENSEANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A Dolores y Georgina
por el Cómo**

**A los doctores
Rogelio Pérez Padilla, Guillermo Carrillo,
Jorge Morales, Fernando Rébora,
Miguel Ángel Salazar y Juan Urueta,
por el Dónde**

**Y a Alejandra y Verónica
Por el Porqué**

INDICE

	Página
Antecedentes y marco de referencia.	4
Planteamiento del problema.	9
Pregunta de investigación.	10
Hipótesis.	11
Objetivos.	11
Diseño del estudio.	12
Pacientes y métodos.	
Universo del estudio	12
Grupos de estudio	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación	13
Métodos	13
Variables a analizar y definiciones operacionales	13
Análisis estadístico.	15
Resultados.	
Análisis bivariado	16
Curvas ROC	19
Análisis multivariado	19
Figuras	21
Discusión	31
Conclusiones	34
Bibliografía	36

ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA.

La neumopatía intersticial es una constelación de enfermedades pulmonares, tanto agudas como subagudas y crónicas, de las más diversas etiologías, yendo desde lo infeccioso hasta lo idiopático ¹. Su prevalencia no es conocida con certeza en el mundo, producto quizá de esa misma diferencia entre clasificaciones y orígenes fisiopatológicos. Un reporte de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos estimó que ocasionaban 100,000 hospitalizaciones en ese país a principio de los ochentas ^{2,3}, y se estimó una prevalencia de periodo anual en los ochentas de entre cinco y diez casos por 100,000 habitantes ⁴. En un reporte posterior en 1994, se encontró en Bernalillo Country, Nuevo México (con resultados difícilmente extrapolables a todos los Estados Unidos por explorar solamente una pequeña población no representativa de la población norteamericana, lo que indudablemente genera un sesgo de selección con consiguiente pérdida de validez externa en el estudio) una prevalencia anual de 80.9 hombres y 67.2 mujeres por 100,000 habitantes ⁵.

Aunque dentro de la neumopatía intersticial (que para la gran mayoría de médicos implica una caracterización solamente radiográfica, definida por la presencia de opacidades micronodulares y/o reticulares, en vidrio despulido o patrón en panal de abeja, más que un síndrome clínico bien establecido como realmente es) existen múltiples etiologías de todo tipo, en la literatura el término parece más bien enfocarse para enfermedades del parénquima pulmonar de origen inflamatorio, fibrosante e

idiopático, diseminadas, caracterizadas por opacidades como las ya referidas, además de un cuadro clínico consistente esencialmente en disnea progresiva de esfuerzo, y tos crónica sin expectoración. Clínicamente se acompañan de estertores crepitantes finos "en velcro", y dependiendo de la cronicidad de la enfermedad puede haber cor pulmonale, hipertensión pulmonar y acropaquia. Funcionalmente pueden acompañarse en su gran generalidad por restricción pulmonar, disminución en el factor de transferencia de monóxido de carbono, y desaturación con el ejercicio ⁶.

Sin embargo, este cuadro clínico es poco específico, y el diagnóstico diferencial de las neumopatías intersticiales crónicas difusas (a las que pertenecen la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonitis por hipersensibilidad, el granuloma eosinófilo, la sarcoidosis, etc.) es difícil en bases solamente clínicas. Se ha intentado alcanzar el diagnóstico específico mediante técnicas no invasivas, dentro de la que destaca la tomografía axial computada de alta resolución ^{7,8}, que es el procedimiento que más ha permitido una aproximación fidedigna al diagnóstico de la neumopatía intersticial; siendo los resultados pobres en general para otros estudios de laboratorio y gabinete.

Ante esta dificultad de diagnóstico, la biopsia pulmonar continúa siendo considerada por muchos el procedimiento estándar de oro de elección en este síndrome ^{9,10}. Aunque inicialmente se consideraba a la biopsia a cielo abierto como el procedimiento de elección, a últimas fechas el advenimiento de técnicas quirúrgicas de invasión mínima ha revolucionado el mundo de la biopsia pulmonar en los pacientes con neumopatía intersticial. Se ha advocated que la menor agresión de estas

técnicas menos invasivas reducen la morbilidad y mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar de pacientes con neumopatía intersticial. Esta es una aseveración importante, ya que conocemos que los pacientes enfermos de neumopatía intersticial difusa crónica son pacientes que a priori podrían ser considerados pacientes de elevado riesgo perioperatorio (en relación a la pobre función pulmonar y en ocasiones cardiovascular que sufren), y toda aquella maniobra que disminuya la morbimortalidad seguramente será de gran impacto en sobrevida y calidad de vida de los pacientes.

Al respecto de la biopsia pulmonar realizada mediante diferentes procedimientos, se encuentran referidos diferentes estudios en la literatura que considero esencial citar para un mejor entendimiento del fenómeno.

Zajackowska, en 1988 ¹¹ realizó un estudio en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica, en el que intentó evaluar la utilidad de la biopsia transbroncoscópica para diagnóstico histopatológico. Sin embargo, encontró que aunque es útil para el diagnóstico de sarcoidosis (realizado en el 73.7% de los casos), en otras enfermedades intersticiales inflamatorias idiopáticas no infecciosas su utilidad es más pobre, no siendo posibles diagnosticarlas fácilmente mediante esta técnica (38.7% de los diagnósticos). Esto ha hecho que, a menos de que se piensen otras causas no idiopáticas de neumopatía intersticial (invasión carcinomatosa linfangítica, neumonías infecciosas, etc.), o en sarcoidosis, la biopsia transbroncoscópica no es un procedimiento que debe ser realizado rutinariamente en este subgrupo de pacientes.

Shah y colaboradores ¹² estudiaron a 432 pacientes sometidos a biopsia pulmonar para diagnóstico de neumopatía intersticial difusa crónica en 10 años

observados, y reportaron un 94.9% de eficacia para diagnóstico histológico de la enfermedad. Este estudio, junto con otros más antiguos realizados en los ochentas^{9,10}, apoyan a la biopsia pulmonar como procedimiento estándar de oro para diagnóstico diferencial.

Bensard et al¹³ compararon a 21 pacientes que fueron consecutivamente a biopsia a cielo abierto con 22 pacientes consecutivos sometidos a biopsia toracoscópica. Al analizar los resultados, encuentran que existe una diferencia estadísticamente significativa en días de permanencia de la sonda endopleural, así como días de estancia hospitalaria (menores ambos en el grupo de toracoscopia). Sin embargo, el hecho de que los pacientes no hayan sido seleccionados de manera aleatoria sino mediante un muestreo por conveniencia, introduce un sesgo de selección grave con consecuencias en la validez externa de los resultados.

Molin y colaboradores¹⁴ igualmente comparan a 16 pacientes sometidos a videotoracoscopia, y 21 sometidos a biopsia a cielo abierto. Aunque ambos procedimientos fueron comparables en cuanto a días de estancia, dosis de analgesia y complicaciones, se vio que la videotoracoscopia fue más cara que la biopsia a cielo abierto (tanto en cuanto a gastos quirúrgicos per se como en cuanto a los costos en relación a anestesia intraoperatoria), incrementando los costos significativamente.

Masim et al¹⁵ realizaron un estudio descriptivo de 19 pacientes sometidos a biopsia por videotoracoscopia, sin un grupo de comparación. Establecieron que el tiempo promedio de estancia hospitalaria es de 2 días. Sin embargo, no refieren en su análisis o conclusiones la gravedad de los pacientes y su enfermedad intersticial, por

lo que es difícil interpretar los resultados y generalizarlos al subgrupo de pacientes de mayor riesgo.

Mouroux y colaboradores ¹⁶ compararon a 41 pacientes sometidos a biopsia por videotoracoscopia con 25 controles históricos sometidos a biopsia a cielo abierto. Este estudio reporta que los pacientes sometidos a videotoracoscopia tienen una menor estancia hospitalaria, menos días de empleo de sonda endopleural, y una menor dosis empleada de analgesia. Sin embargo, el hecho de emplear controles históricos se considera un error metodológico origen de diferentes sesgos de selección, por lo que igualmente como en estudios previos, estos resultados no pueden ser tomados tan a la ligera.

Rena y compañeros ¹⁷ observaron en un periodo de 5 años a 58 pacientes sometidos a videotoracoscopia para neumopatía intersticial difusa crónica. En este tipo de procedimiento quirúrgico sólo describieron 2 complicaciones, caracterizadas por fuga aérea prolongada. Se obtuvo muestra patológica suficiente en el 100% de los pacientes, siendo posible llegar al diagnóstico histológico en todos. Aunque no realizan una comparación con otro grupo, sí llama la atención que es un procedimiento que permite el obtener una muestra útil para diagnóstico, a pesar de su poca invasividad.

En el estudio más reciente, Ayed ¹⁸ distribuyó aleatoriamente a 61 pacientes con enfermedad intersticial diseminada en dos grupos comparativos, uno sometido a biopsia por toracoscopia, y otro a biopsia a cielo abierto. No se encontraron diferencias entre los dos grupos; solamente se observó que los pacientes sometidos a toracoscopia necesitan menos días de internamiento y menos dosis de analgesia postoperatoria. Inclusive la prevalencia de complicaciones fue la misma entre los 2

grupos. Concluyen que es igualmente de útil la toracoscopia para la toma de biopsias en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica, y teniendo la ventaja de que disminuye los días de estancia hospitalaria postoperatoria.

Al observarse los resultados de los estudios referidos, llama la atención que de manera comparativa parecería que ambos procedimientos quirúrgicos son equivalentes, con alguna tendencia a que la cirugía a cielo abierto tiene una mayor morbilidad que los procedimientos toracoscópicos (expresada en cuanto, dependiendo del estudio, a días de estancia hospitalaria, días de permanencia de la sonda endopleural, y dosis de analgesia postoperatoria), pareciendo solamente el ser más barata que los procedimientos videotoracoscópicos. Sin embargo, aunque existen algunos estudios como los referidos, aún no existe un consenso general que prefiera como técnica de elección la videotoracoscopia sobre la biopsia a cielo abierto ¹⁹. De hecho, en el INER la tendencia (no descrita en la literatura, sino producto de mi observación y escasa experiencia personal durante los 3 años de la residencia), es limitar la cirugía toracoscópica a los pacientes funcionalmente más graves, y emplear la biopsia a cielo abierto solamente en los pacientes con menor gravedad de la enfermedad. Sin embargo, es difícil encontrar datos que apoyen esta postura.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En una revisión cuidadosa de la literatura publicada, llama la atención la ausencia de reportes refiriéndose a factores asociados a complicaciones y mortalidad

grupos. Concluyen que es igualmente de útil la toracoscopia para la toma de biopsias en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica, y teniendo la ventaja de que disminuye los días de estancia hospitalaria postoperatoria.

Al observarse los resultados de los estudios referidos, llama la atención que de manera comparativa parecería que ambos procedimientos quirúrgicos son equivalentes, con alguna tendencia a que la cirugía a cielo abierto tiene una mayor morbilidad que los procedimientos toracoscópicos (expresada en cuanto, dependiendo del estudio, a días de estancia hospitalaria, días de permanencia de la sonda endopleural, y dosis de analgesia postoperatoria), pareciendo solamente el ser más barata que los procedimientos videotoracoscópicos. Sin embargo, aunque existen algunos estudios como los referidos, aún no existe un consenso general que prefiera como técnica de elección la videotoracoscopia sobre la biopsia a cielo abierto ¹⁹. De hecho, en el INER la tendencia (no descrita en la literatura, sino producto de mi observación y escasa experiencia personal durante los 3 años de la residencia), es limitar la cirugía toracoscópica a los pacientes funcionalmente más graves, y emplear la biopsia a cielo abierto solamente en los pacientes con menor gravedad de la enfermedad. Sin embargo, es difícil encontrar datos que apoyen esta postura.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En una revisión cuidadosa de la literatura publicada, llama la atención la ausencia de reportes refiriéndose a factores asociados a complicaciones y mortalidad

atribuibles a la cirugía de biopsia pulmonar en pacientes enfermos de neumopatía intersticial difusa crónica. Siendo que en sitios como el INER el escoger un procedimiento quirúrgico sobre otro es dependiente de la gravedad de la función pulmonar de cada paciente, definida mediante operacionalizaciones arbitrarias como valores gasométricos arteriales y de la espirometría forzada en reposo (decisión tomada a priori, sin evidencia en la literatura que apoye alguna variable como factor asociado al desarrollo de complicaciones en el perioperatorio), es claro que es necesario identificar factores de riesgo o protección para dichas complicaciones y/o mortalidad. Es por ello que, y siendo que las variables de oxigenación se han tomado clásicamente en diferentes enfermedades pulmonares y no pulmonares como un marcador de función pulmonar deteriorada, se realizó el presente estudio, enfocado a determinar si los gases arteriales en reposo, y la combinación de estos en un índice fácil de calcular y no descrito previamente (el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$), permiten el identificar pacientes en alto riesgo de mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica. Además a ello, se exploraron otras variables, tanto demográficas como clínicas y funcionales, en este tipo de pacientes, para realizar modelajes multivariados para aislar efectos de las variables gasométricas no confundidos por otras variables.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ un factor de riesgo para predecir mortalidad atribuible a cirugía de biopsia

atribuibles a la cirugía de biopsia pulmonar en pacientes enfermos de neumopatía intersticial difusa crónica. Siendo que en sitios como el INER el escoger un procedimiento quirúrgico sobre otro es dependiente de la gravedad de la función pulmonar de cada paciente, definida mediante operacionalizaciones arbitrarias como valores gasométricos arteriales y de la espirometría forzada en reposo (decisión tomada a priori, sin evidencia en la literatura que apoye alguna variable como factor asociado al desarrollo de complicaciones en el perioperatorio), es claro que es necesario identificar factores de riesgo o protección para dichas complicaciones y/o mortalidad. Es por ello que, y siendo que las variables de oxigenación se han tomado clásicamente en diferentes enfermedades pulmonares y no pulmonares como un marcador de función pulmonar deteriorada, se realizó el presente estudio, enfocado a determinar si los gases arteriales en reposo, y la combinación de estos en un índice fácil de calcular y no descrito previamente (el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$), permiten el identificar pacientes en alto riesgo de mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica. Además a ello, se exploraron otras variables, tanto demográficas como clínicas y funcionales, en este tipo de pacientes, para realizar modelajes multivariados para aislar efectos de las variables gasométricas no confundidos por otras variables.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ un factor de riesgo para predecir mortalidad atribuible a cirugía de biopsia

pulmonar en los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica?

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula.

H_0 : El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ no es un factor asociado a mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

Hipótesis alterna.

H_A : El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ es un factor asociado a mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar si el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ es un factor asociado a la mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

Objetivo secundario.

Determinar si otras variables demográficas, clínicas, laboratoriales o de función pulmonar son predictoras de mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

pulmonar en los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica?

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula.

H_0 : El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ no es un factor asociado a mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

Hipótesis alterna.

H_A : El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ es un factor asociado a mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar si el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ es un factor asociado a la mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

Objetivo secundario.

Determinar si otras variables demográficas, clínicas, laboratoriales o de función pulmonar son predictoras de mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

pulmonar en los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica?

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula.

H_0 : El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ no es un factor asociado a mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

Hipótesis alterna.

H_A : El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ es un factor asociado a mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar si el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ es un factor asociado a la mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

Objetivo secundario.

Determinar si otras variables demográficas, clínicas, laboratoriales o de función pulmonar son predictoras de mortalidad atribuible a cirugía de biopsia pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de casos y controles retrospectivo en relación 1 caso por 2 controles. Es un estudio de casos y controles porque se parte del efecto (muerte) hacia la exposición (factores de riesgo a analizar). Siendo que las observaciones que se obtuvieron de la cohorte de pacientes son pocas, es evidente que el único diseño que nos permite encontrar asociaciones es un estudio de casos y controles, y el plantear una relación 1 a 2 es para incrementar la significancia estadística y el poder de las observaciones presentadas.

PACIENTES Y METODOS.

Universo de estudio.

Se revisaron de manera retrospectiva todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial difusa crónica sometidos a biopsia pulmonar por técnica quirúrgica (toracoscopia ó biopsia pulmonar a cielo abierto) realizadas entre 1986 y 1990 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Grupos de estudio.

Como grupo de casos se eligió a todos los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica que fallecieron en los siguientes 30 días a cirugía de biopsia pulmonar. Como grupo control, se escogió de manera aleatoria de entre la cohorte de pacientes no fallecidos sometidos a biopsia a 2 pacientes por cada paciente del grupo de casos,

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de casos y controles retrospectivo en relación 1 caso por 2 controles. Es un estudio de casos y controles porque se parte del efecto (muerte) hacia la exposición (factores de riesgo a analizar). Siendo que las observaciones que se obtuvieron de la cohorte de pacientes son pocas, es evidente que el único diseño que nos permite encontrar asociaciones es un estudio de casos y controles, y el plantear una relación 1 a 2 es para incrementar la significancia estadística y el poder de las observaciones presentadas.

PACIENTES Y METODOS.

Universo de estudio.

Se revisaron de manera retrospectiva todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial difusa crónica sometidos a biopsia pulmonar por técnica quirúrgica (toracoscopia ó biopsia pulmonar a cielo abierto) realizadas entre 1986 y 1990 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Grupos de estudio.

Como grupo de casos se eligió a todos los pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica que fallecieron en los siguientes 30 días a cirugía de biopsia pulmonar. Como grupo control, se escogió de manera aleatoria de entre la cohorte de pacientes no fallecidos sometidos a biopsia a 2 pacientes por cada paciente del grupo de casos,

de tal manera que se escogieron relación 1:2 casos:controles.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico clínico de neumopatía intersticial difusa crónica, sometidos a biopsia pulmonar por técnica quirúrgica.

Criterios de exclusión

- Ninguno

Criterios de eliminación

- Ninguno

Métodos.

De los expedientes clínicos de los pacientes referidos se recabó en una hoja de recolección especial la información concerniente a cada una de las variables en estudio.

Variables a analizar y definiciones operacionales.

De manera sucinta son clasificadas en los siguientes rubros:

1. Demografía.

- a. Edad: Medida en años. Variable continua.
- b. Sexo: Masculino/Femenino. Variable dicotómica.
- c. Presencia de enfermedades comórbidas: Determinadas como presentes o ausentes, tomándose en cuenta Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Cor Pulmonale Crónico. Variable dicotómica.

- d. Tabaquismo: Expresado como paquetes-año. Variable continua.
- e. Tipo de cirugía: Toracoscopia o cirugía de biopsia pulmonar a cielo abierto (BPCA). Variable dicotómica.

2. Datos clínicos.

- a. Disnea: Medida con la escala de disnea de la American Thoracic Society ²⁰. Variable ordinal.
- b. Presencia de cianosis: Variable dicotómica.
- c. Presencia de acropaquia: Variable dicotómica.
- d. Frecuencia cardiaca: Expresada como latidos por minuto, y medida al ingreso. Variable continua.
- e. Frecuencia respiratoria: Expresada como respiraciones por minuto, y medida al ingreso. Variable continua.

3. Laboratorio.

- a. Hematocrito: Medido como porcentaje al ingreso. Variable continua.
- b. Factor reumatoide: Determinado como presente o ausente. Variable dicotómica.
- c. Velocidad de sedimentación globular: Medida en segundos. Variable continua.

4. Gasometría arterial

- a. Se recopilaron, en la gasometría de ingreso en reposo al aire ambiente, PaO_2 , PaCO_2 (expresadas ambas en milímetros de mercurio) y pH (expresada en unidades estándar). De manera derivada se calculó mediante fórmulas estándar la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($D_{A-a}\text{O}_2$) (expresada como milímetros de mercurio) y el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ se calculó dividiendo el

valor de PaCO_2 entre el valor de PaO_2 , ambas en mmHg (unidades propias). Variables continuas.

5. Función respiratoria.

- a. Espirometría basal: Se recopilaron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), la capacidad vital forzada (FVC) (expresadas ambas en mililitros) y la relación FEV_1/FVC (expresada como porcentaje), realizadas con la técnica habitual recomendada por la American Thoracic Society, sin administración de broncodilatadores²¹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó usando el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10.0, SPSS Inc., Chicago Illinois.

Se realizó estadística descriptiva para descripción de cada variable, expresando las variables no paramétricas como casos totales y como porcentaje del total; y las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar. Dado que se trata de un estudio de casos y controles, no es posible el calcular medidas epidemiológicas de frecuencia.

Como medidas de asociación bivariadas para variables dicotómicas se realizó determinación de razón de momios de exposición (OR) con medición de intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y determinación de p con prueba exacta de Fisher, con una p significativa de 0.05. Para variables continuas se empleó comparación de medias con prueba de t para muestras independientes, considerándose p significativa aquella menor o igual a 0.05. Las medidas de impacto potencial generadas (riesgo

valor de PaCO_2 entre el valor de PaO_2 , ambas en mmHg (unidades propias). Variables continuas.

5. Función respiratoria.

- a. Espirometría basal: Se recopilaron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), la capacidad vital forzada (FVC) (expresadas ambas en mililitros) y la relación FEV_1/FVC (expresada como porcentaje), realizadas con la técnica habitual recomendada por la American Thoracic Society, sin administración de broncodilatadores²¹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó usando el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10.0, SPSS Inc., Chicago Illinois.

Se realizó estadística descriptiva para descripción de cada variable, expresando las variables no paramétricas como casos totales y como porcentaje del total; y las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar. Dado que se trata de un estudio de casos y controles, no es posible el calcular medidas epidemiológicas de frecuencia.

Como medidas de asociación bivariadas para variables dicotómicas se realizó determinación de razón de momios de exposición (OR) con medición de intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y determinación de p con prueba exacta de Fisher, con una p significativa de 0.05. Para variables continuas se empleó comparación de medias con prueba de t para muestras independientes, considerándose p significativa aquella menor o igual a 0.05. Las medidas de impacto potencial generadas (riesgo

atribuible poblacional) fueron calculadas según las fórmulas publicadas por Kleinbaum²².

Igualmente se construyeron, mediante conversión de variables continuas a variables dicotómicas a diferentes puntos de corte, curvas ROC para PaO₂, PaCO₂ e índice PaCO₂/PaO₂ contra mortalidad, y se calculó el área bajo la curva para cada una.

La medición de asociación multivariada se realizó mediante regresión logística, para determinar con diferentes modelos la presencia de variables confusoras o modificadoras, tomándose en cuenta para el análisis solamente variables que hubiesen tenido significancia estadística en el análisis bivariado menor o igual a 0.1. Se calcularon razón de momios, intervalos de confianza 95% y se consideró significativa una p menor o igual a 0.05, obtenida mediante regresión logística.

RESULTADOS.

ANÁLISIS BIVARIADO.

Demografía.

Se analizaron los expedientes de 722 pacientes con neumopatía intersticial que fueron sometidos a cirugía toracoscópica o a cielo abierto para realización de biopsia pulmonar, en el periodo 1986-1990 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. De éstos, 22 pacientes (3%) fallecieron dentro de los primeros 30 días posteriores a la realización del evento quirúrgico. 14 pacientes (63%) fueron del sexo femenino, y la edad promedio fue de 46.1 ± 16.3 años. Del grupo control (44 pacientes no muertos escogidos al azar), 32 pacientes (72%) fueron mujeres (OR 1.5 IC 95% 0.5-4.5, p 0.6), con

atribuible poblacional) fueron calculadas según las fórmulas publicadas por Kleinbaum ²².

Igualmente se construyeron, mediante conversión de variables continuas a variables dicotómicas a diferentes puntos de corte, curvas ROC para PaO₂, PaCO₂ e índice PaCO₂/PaO₂ contra mortalidad, y se calculó el área bajo la curva para cada una.

La medición de asociación multivariada se realizó mediante regresión logística, para determinar con diferentes modelos la presencia de variables confusoras o modificadoras, tomándose en cuenta para el análisis solamente variables que hubiesen tenido significancia estadística en el análisis bivariado menor o igual a 0.1. Se calcularon razón de momios, intervalos de confianza 95% y se consideró significativa una p menor o igual a 0.05, obtenida mediante regresión logística.

RESULTADOS.

ANÁLISIS BIVARIADO.

Demografía.

Se analizaron los expedientes de 722 pacientes con neumopatía intersticial que fueron sometidos a cirugía toracoscópica o a cielo abierto para realización de biopsia pulmonar, en el periodo 1986-1990 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. De éstos, 22 pacientes (3%) fallecieron dentro de los primeros 30 días posteriores a la realización del evento quirúrgico. 14 pacientes (63%) fueron del sexo femenino, y la edad promedio fue de 46.1 ± 16.3 años. Del grupo control (44 pacientes no muertos escogidos al azar), 32 pacientes (72%) fueron mujeres (OR 1.5 IC 95% 0.5-4.5, p 0.6), con

una edad promedio de 45.1 ± 16.1 (p 0.8). En los pacientes no supervivientes se realizó toracoscopia en 14 pacientes (63%) contra 27 pacientes de los pacientes supervivientes (61%) (OR 0.9 IC 95% 0.6-1.4, p 1); y se realizó BPCA en 8 pacientes de los pacientes no supervivientes (36%) contra 17 de los pacientes supervivientes (38%) (OR 1 IC 95% 0.5 2, p 1).

15 pacientes no supervivientes (68%) tenían enfermedades comórbidas, cuando solamente 10 (22%) de los pacientes supervivientes las tenían (OR 7.2 95% IC 2.3-22.8, $p < 0.001$). El tabaquismo no contribuyó significativamente a la mortalidad. Aunque el número de paquetes año fue mayor en los pacientes no supervivientes (8.2 ± 29.4) que en los pacientes supervivientes (3.6 ± 9.8), no hubo diferencia estadísticamente significativa (p 0.3) (Tabla 1). Aunque la presencia de enfermedades comórbidas fue un factor de riesgo en el análisis bivariado, ninguna enfermedad específica tuvo una asociación significativa al grupo de pacientes no supervivientes.

24 pacientes tuvieron diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad. Todos estos pacientes debían su hipersensibilidad a antígeno aviario o neumonitis del cuidador de palomas, representando 5 (22%) de los pacientes no supervivientes y 19 (43%) de los pacientes supervivientes (OR 0.4 IC 95% 0.1 – 1.4, $p = 0.1$). Igualmente 24 pacientes tuvieron diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática, representando 10 (45%) de los pacientes no supervivientes y 14 (32%) de los pacientes supervivientes (OR 1.8 IC 95% 0.5 – 5.6, $p = 0.2$). Este diagnóstico se estableció en la ausencia de exposición a agentes fibrosantes y una biopsia pulmonar con neumonitis intersticial. De los 7 pacientes restantes en el grupo de Pacientes no supervivientes, los diagnósticos

incluyeron enfermedades reumatológicas, neumonía por *Pneumocystis carinii*, sín-drome de Goodpasture, histoplasmosis, adenocarcinoma pulmonar, tuberculosis y vasculitis.

Datos clínicos.

Encontramos que 18 (82%) de los pacientes no supervivientes tenían disnea grado 3 ó 4, mientras solamente 18 (41%) de los pacientes supervivientes así lo hicieron ($p < 0.001$). La frecuencia respiratoria fue de 34.1 ± 10.6 en los pacientes no supervivientes y 28.3 ± 8.0 en los pacientes supervivientes ($p < 0.05$). Se encontró cianosis en 5 (22%) de los pacientes no supervivientes y en 23 (52%) de los pacientes supervivientes ($p < 0.05$). No encontramos diferencia estadísticamente significativa en presencia de acropaquia, o en frecuencia cardiaca entre ambos grupos (Tabla 2).

Laboratorio

Al analizar los valores de laboratorio de hematocrito, factor reumatoide y velocidad de sedimentación globular, no observamos diferencias significativas estadísticamente (Tabla 3).

Gasometría arterial.

En cuanto a la gasometría arterial de reposo, se observó una diferencia significativa entre los valores de PaO_2 (52.2 ± 8.4 vs. 38.5 ± 9.4 , $p < 0.001$), PaCO_2 (28.8 ± 4.5 vs. 38.5 ± 9.2 , $p < 0.001$), e Índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ (0.5 ± 0.1 vs. 1 ± 0.4 , $p < 0.001$) entre los pacientes supervivientes y los pacientes no supervivientes, respectivamente. El pH y la D_{A-a}O_2 no mostraron diferencias (Tabla 4). Tras análisis bivariado dicotómico usando un valor de índice

$\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ de 0.72, calculamos que el OR para mortalidad fue de 75, con IC 95% 7.5 – 745.7, $p < 0.001$. El correspondiente riesgo atribuible poblacional para este OR es de 85%. La sensibilidad calculada del estudio fue del 84%, con especificidad 93%, valor predictivo positivo de 84% y valor predictivo negativo de 93%.

Función respiratoria.

El análisis bivariado de las variables espirométricas FEV_1 y FVC, analizados tanto en mililitros como en porcentaje del predicho, no mostraron diferencias significativas (Tabla 5).

CURVAS ROC.

Al analizarse las variables gasométricas significativas para el estudio (PaO_2 , PaCO_2 e índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$) mediante curvas ROC (figura 1), se observa que el área bajo la curva para cada una de ellas fue de 0.138, 0.911 y 0.939 respectivamente, siendo la más alta la del índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$.

ANÁLISIS MULTIVARIADO.

Dado que el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ es una medida derivada de la PaO_2 y del PaCO_2 , no consideramos metodológicamente adecuado el analizarlo en un mismo modelo de regresión logística junto con PaO_2 y PaCO_2 , y por ello fue que realizamos dos modelos diferentes.

Primer modelo: Dada su importancia clínica y su significancia estadística en el análisis bivariado, incluimos todas las variables con una significancia menor o igual a 0.10; en el primer modelo incluimos la presencia de comorbilidad, la referencia de un score de disnea igual o superior a 3, la presencia de cianosis, la FVC expresada

como porcentaje (aunque expresada como mililitros igualmente podría haberse incluido en el modelo, decidimos incluirla como porcentaje, por tener mayor significancia tanto clínica como estadística), la frecuencia respiratoria, la PaO_2 en reposo y la PaCO_2 en reposo. En este modelo, la única variable que tuvo una significancia cercana al valor de corte fue la PaCO_2 (OR 2.1, IC 95% 1.09 – 4.0, $p < 0.05$) (tablas 6 y 7).

Segundo modelo: Se incluyen las mismas variables, sustituyendo solamente la PaO_2 en reposo y la PaCO_2 en reposo por el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$. Aquí ninguna variable fue significativa, excepto la frecuencia respiratoria (OR 1.2 IC 95% 1.01 – 1.5, $p < 0.05$) y el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$, (OR 1601.2, IC 95% 1.6 – 1599495.9, $p < 0.05$) (tablas 8 y 9).

Tabla 1.
Demografía.

	Supervivien- tes	No supervivientes	OR	Intervalo de confianza 95%	p
Sexo (femenino)	32 (72%)	14 (63%)	1.5	0.5 4.5	0.6
Edad (años)	45.1±16.1	46.1±16.3			0.8
Enfermedades comórbidas	10 (22%)	15 (68%)	7.2	2.3 22.8	<0.001
BPCA	17 (38%)	8 (36%)	1	0.5 2	1
Toracoscopia	27 (61%)	14 (63%)	0.9	0.6 1.4	1
Tabaquismo (paquetes-año)	3.6±9.8	8.2±29.4			0.3

Tabla 2.
Datos clínicos.

	Supervivientes	No supervi- vientes	OR	Intervalo de confianza 95%	p
Cianosis	23 (52%)	5 (22%)	0.2	0.1 0.8	<0.05
Acropaquia	28 (63%)	9 (40%)	0.3	0.1 1.1	0.1
Disnea ATS	2.3±0.6	3.0±0.7			<0.001
Disnea ATS ≥ 3	18 (41%)	18 (82%)	6.5	1.8 22.4	<0.001
Frecuencia respiratoria	28.3±8.0	34.1±10.6			0.02
Frecuencia cardiaca	93.0±15.0	93.5±16.5			0.9

Tabla 3.
Laboratorio.

	Supervivientes	No supervivientes	OR	Intervalo de confianza 95%	p
Hematócrito (%)	47.5±7.6	48.7±13.1	1.1	0.2 5.1	0.6
Factor reumatoide	12 (41%)	4 (44%)			1
Velocidad de sedimentación globular (seg)	21.8±16.7	25.0±16.3			0.7

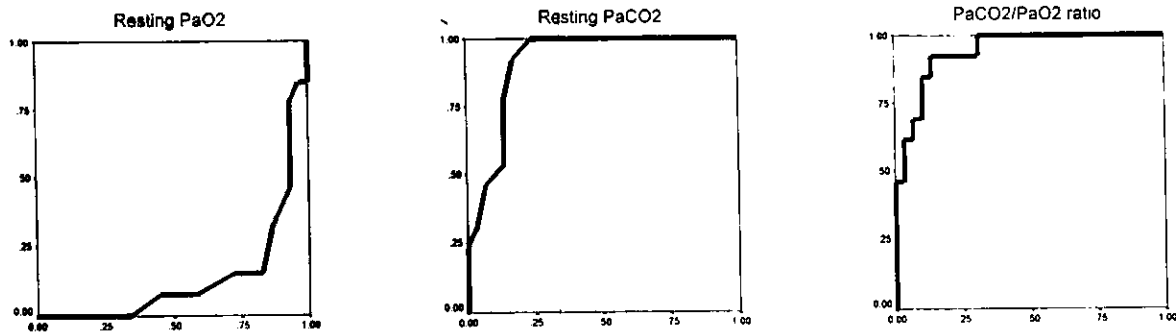
Tabla 4.
Gasometría arterial.

	Supervivientes	No supervivientes	p
PaO ₂ (mmHg)	52.2±8.4	38.5±9.4	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	28.8±4.5	38.5±9.2	<0.001
D _{A-a} O ₂	26.0±14.0	25.0±11.0	0.5
pH	7.39±0.06	7.38±0.05	0.7
Indice PaCO ₂ /PaO ₂	0.5±0.1	1.0±0.4	<0.001

Tabla 5.
Función respiratoria.

	Supervivientes	No supervivientes	p
FEV ₁ (mililitros)	1040±658	1060±492	0.9
FEV ₁ (% del predicho)	41.6±20.7	42.8±18.5	0.9
FVC (mililitros)	1255±604	1020±469	0.2
FVC (% del predicho)	41.1±18.2	31.2±14.1	0.07

Figura 1. Curvas ROC.



Area debajo de la curva:
0.138, 0.911 and 0.939 respectivamente

Tabla 6.
Regresión logística. Primer modelo.
Resultados.

	OR	IC 95%		p
Comorbilidad	1.1	0.03	32.9	0.9
Disnea >3	0.1	0.003	3.1	0.2
Cianosis	5.1	0.1	258.9	0.4
FVC % del predicho	1.0	0.9	1.1	0.9
Frecuencia respiratoria	1.6	0.9	2.6	0.06
PaO ₂	1.0	0.8	1.2	0.8
PaCO ₂	2.1	1.09	4.0	0.02

Tabla 7.
Regresión logística. Primer modelo.
Matriz de correlación.

	Constante	Comorbi	Disnea	Cianosis	FVC %	FR	PaO ₂	PaCO ₂
Constante	1.000	-0.424	0.445	-0.632	-0.313	-0.865	-0.357	-0.870
Comorbi	-0.424	1.000	-0.032	0.446	0.184	0.356	-0.309	0.468
Disnea	0.445	-0.032	1.000	-0.424	-0.402	-0.252	-0.482	-0.344
Cianosis	-0.632	0.446	-0.424	1.000	0.386	0.504	0.281	0.444
FVC %	-0.313	0.184	-0.402	0.386	1.000	0.326	0.170	0.058
FR	-0.865	0.356	-0.252	0.504	0.326	1.000	0.211	0.607
PaO ₂	-0.357	-0.309	-0.482	0.281	0.170	0.211	1.000	0.061
PaCO ₂	-0.870	0.468	-0.344	0.444	0.058	0.607	0.061	1.000

Tabla 8.
Regresión logística. Segundo modelo.
Resultados.

	OR	IC 95%		p
Comorbilidad	0.7	0.07	7.7	0.8
Disnea >3	0.3	0.03	4.0	0.4
Cianosis	0.8	0.08	8.2	0.9
FVC % del predicho	1.0	0.9	1.08	0.8
Frecuencia respiratoria	1.2	1.01	1.5	0.03
PaCO ₂ /PaO ₂	1601.2	1.6	1599495.9	0.03

Tabla 9.
Regresión logística. Segundo modelo.
Matriz de correlación.

	Constante	Comorbi	Disnea	Cianosis	FVC %	FR	Indice
Constante	1.000	-0.522	-0.074	-0.134	-0.397	-0.856	-0.636
Comorbilidad	-0.522	1.000	0.079	0.263	0.236	0.333	0.294
Disnea	-0.074	0.079	1.000	-0.094	-0.398	-0.075	0.347
Cianosis	-0.134	0.263	-0.094	1.000	0.257	-0.018	-0.165
FVC %	-0.397	0.236	-0.398	0.257	1.000	0.244	-0.057
FR	-0.856	0.333	-0.075	-0.018	0.244	1.000	0.296
PaCO ₂ /PaO ₂	-0.636	0.294	0.347	-0.165	-0.057	0.296	1.000

DISCUSION.

Hasta este momento, la biopsia pulmonar continúa siendo la prueba estándar de oro para el diagnóstico de la neumopatía intersticial difusa crónica. Más de un tercio de los pacientes con neumopatía intersticial requerirán este procedimiento invasivo para establecerse un diagnóstico preciso^{1, 23-24}. En muchas ocasiones estos pacientes tendrán deterioro grave de su función respiratoria, debida a la progresión natural de su enfermedad de base. De ahí se deriva que frecuentemente la decisión de llevarlos a un procedimiento quirúrgico sea difícil de tomar con bases clínicas.

Aunque en los resultados de nuestro estudio encontramos que los procedimientos toracoscópicos (p no significativa) y a cielo abierto (p no significativa) son igualmente frecuentes en ambos grupos, es evidente que no es posible, de acuerdo al diseño y objetivos del estudio, el determinar si existen diferencias en complicaciones entre ambos grupos, ya que un estudio de casos y controles no permite calcular medidas de frecuencia (en este caso, prevalencia de complicaciones y mortalidad), por lo que una comparación de nuestro estudio con los publicados en la literatura a este respecto es imposible.

Al analizarse los datos crudos de nuestro estudio, es evidente que existen diferencias al comparar los grupos que mueren y no mueren en relación a la cirugía de biopsia pulmonar. La presencia de enfermedades previas concomitantes incrementa de manera cruda la mortalidad (OR 7.2, IC 95% 2.3 - 22.8, $p < 0.001$), definidas como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Cor Pulmonale Crónico y Anemia con historia transfusional. Esto de alguna manera

se puede inferir del resultado de otros estudios, en los que la mortalidad en padecimientos graves se ha relacionado a patología previa comórbida ²⁵. Por otro lado, al analizar la enfermedad intersticial primaria en este grupo de pacientes, observamos que aunque existe predominancia de la Neumonitis por hipersensibilidad por el grupo de supervivientes (43% de los supervivientes contra 22% de los no supervivientes), y la fibrosis pulmonar idiopática predomina entre los pacientes no supervivientes (45% de los no supervivientes, contra 32 % de los supervivientes), estas diferencias no significan ningún riesgo para mortalidad, de acuerdo al análisis estadístico.

Clínicamente, los pacientes que mueren refieren tener con mayor frecuencia un score de disnea de la ATS mayor o igual a 3, al compararse con los supervivientes (OR 6.5 IC 95% 1.8 – 22.4, $p < 0.001$). Aunque en la referencia de síntomas por los pacientes siempre existe la posibilidad de encontrar un sesgo de memoria, siendo que ambos grupos son comparables en cuanto a enfermedad pulmonar y a la ocurrencia de un evento quirúrgico, nosotros creemos que teóricamente esta posibilidad no existiría, aunque esta relación de asociación a muerte y mayor disnea no se sostiene en el análisis multivariado. Por otro lado, llama importantemente la atención que, en contra de lo esperado, el análisis bivariado arroja a la cianosis como un factor protector (OR 0.2 IC 95% 0.1 – 0.8, $p < 0.05$), cuando a priori esperaríamos que ésta fuera un factor de riesgo. Sin embargo, creemos que este no es mas que un efecto de confusión por otras variables, pues éste no se mantiene en el análisis multivariado. Además, la frecuencia respiratoria fue significativamente más alta en el grupo de no supervivientes que en el de supervivientes (34.1 ± 10.6 contra 28.3 ± 8.0 , $p < 0.05$). A diferencia de lo que se ha

descrito en el INER en otro estudio ²⁶, la acropaquia no significó un factor asociado a mortalidad, ni en el análisis bivariado ni en el multivariado.

Es evidente que, aunque la función pulmonar mecánica parece ser equivalente en ambos grupos, la función de intercambio gaseoso sí se encuentra más deteriorada en los pacientes no supervivientes. De hecho, la PaO_2 (38.5 ± 9.4 en los no supervivientes contra 52.2 ± 8.4 en los supervivientes, $p < 0.001$) y la PaCO_2 (38.5 ± 9.2 contra 28.8 ± 4.5 , $p < 0.001$) muestran diferencias significativas estadísticamente al ser analizadas de manera bivariada. De hecho, la justificación de crear el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ viene precisamente del combinar dos variables fisiológicas que por sí mismas hablan de deterioro en la función pulmonar, y juntas permitirían una mayor sensibilidad para detectar enfermedades pulmonares con trastornos de intercambio. Esto lo corroboramos al observar que el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ se asocia igualmente a una mayor mortalidad (1.0 ± 0.4 en no supervivientes contra 0.5 ± 0.1 en supervivientes, $p < 0.001$). El hecho de que el pH no haya diferido significativamente entre ambos grupos, nos orienta a que la hipercapnia de la que se acompañan los pacientes es ya crónica, por lo que la alcalosis metabólica resultante de la hipercapnia crónica normaliza el pH.

Sin embargo, y a pesar de las asociaciones en el análisis bivariado, al examinar en un modelaje multivariado a las variables significativamente asociadas a mortalidad, observamos que dicha asociación desaparece en la gran mayoría, lo cual es evidencia clara de interacción de efectos y confusión. De hecho, esta asociación se pierde por completo para la PaO_2 aislada en un modelo multivariado de regresión logística binaria, con

mortalidad como variable dependiente; dicho efecto sí se sostiene para la PaCO_2 (OR 2.1, IC 95% 1.09 – 4.0. $p < 0.05$). Sin embargo, de acuerdo al planteamiento teórico ya expuesto, al unir ambas variables en el índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$, la asociación de este índice con la mortalidad de los pacientes se mantiene, observándose un riesgo de muerte clínicamente importante (OR 1601.2 IC 95% 1.6 – 1599495.9, $p < 0.05$). Al construirse las curvas ROC (donde se observa que el área debajo de la curva mayor es la referida al índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$), y mediante ellas calcularse un punto de corte de “normalidad” para la cohorte estudiada (obtenido en 0.72), observamos que el índice como prueba diagnóstica tiene una sensibilidad del 84%, con especificidad 93%, valor predictivo positivo de 84% y valor predictivo negativo de 93%. El riesgo atribuible poblacional, calculado para el OR del análisis multivariado en 0.9225, implica que, de no someterse a cirugía a pacientes con un índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ elevado, la mortalidad de la biopsia disminuiría un 92.25%. Esto evidentemente es una aseveración difícil de aceptar con un grupo tan pequeño de pacientes; sin embargo, la asociación a mortalidad de nuestro índice es muy poderosa, y la significancia estadística tanto por estimación por intervalos del parámetro como por prueba exacta de Fisher apoyan este punto. Sin embargo, el rango existente entre los límites inferior y superior de la estimación por intervalo indican que deberán hacerse estudios posteriores para apoyar los resultados de nuestra investigación. Además, siendo que los niveles séricos normales de PaO_2 y PaCO_2 son diferentes y variables dependiendo de la altura sobre el nivel del mar, la extrapolación y por tanto validez externa de los resultados de nuestro estudio es pobre en este momento, y deberá en

estudios posteriores buscarse, ya sea valores puntuales predictores de complicaciones en diferentes sitios geográficos, o un factor constante que permita corregir el cálculo del índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ para diferentes alturas sobre el nivel del mar.

Además, en el segundo modelo de regresión logística, la frecuencia respiratoria se mantiene como un factor de riesgo para mortalidad (OR 1.2, IC 95% 1.01 – 1.5, $p < 0.05$), aunque con una asociación mucho menor que el índice. Esto es importante de señalar, pues la frecuencia respiratoria arriba de 30 es entonces un buen parámetro clínico que puede permitir fidedignamente el identificar pacientes en alto riesgo de someterse a biopsia pulmonar para diagnóstico de neumopatía intersticial difusa crónica. Sin embargo, es evidente que son necesarios más estudios de seguimiento para darle más peso a esta aseveración.

CONCLUSIONES

El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ permite identificar al subgrupo de pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica con un mayor riesgo de morir en los 30 días posteriores a la realización de una biopsia pulmonar quirúrgica. Este riesgo se cuantifica en la presente investigación como de 7,505 veces mayor. Proponemos un punto de corte del índice en 0.72, con el cual la sensibilidad y especificidad de la medición es de 84 y 93%, respectivamente. De evitarse la cirugía en los pacientes con índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ arriba de 0.72, la mortalidad atribuible a biopsia quirúrgica en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica en la Ciudad de México disminuiría un 92.25%. Igualmente, una frecuencia respiratoria superior a 30 por minuto se

estudios posteriores buscarse, ya sea valores puntuales predictores de complicaciones en diferentes sitios geográficos, o un factor constante que permita corregir el cálculo del índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ para diferentes alturas sobre el nivel del mar.

Además, en el segundo modelo de regresión logística, la frecuencia respiratoria se mantiene como un factor de riesgo para mortalidad (OR 1.2, IC 95% 1.01 – 1.5, $p < 0.05$), aunque con una asociación mucho menor que el índice. Esto es importante de señalar, pues la frecuencia respiratoria arriba de 30 es entonces un buen parámetro clínico que puede permitir fidedignamente el identificar pacientes en alto riesgo de someterse a biopsia pulmonar para diagnóstico de neumopatía intersticial difusa crónica. Sin embargo, es evidente que son necesarios más estudios de seguimiento para darle más peso a esta aseveración.

CONCLUSIONES

El índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ permite identificar al subgrupo de pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica con un mayor riesgo de morir en los 30 días posteriores a la realización de una biopsia pulmonar quirúrgica. Este riesgo se cuantifica en la presente investigación como de 7,505 veces mayor. Proponemos un punto de corte del índice en 0.72, con el cual la sensibilidad y especificidad de la medición es de 84 y 93%, respectivamente. De evitarse la cirugía en los pacientes con índice $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$ arriba de 0.72, la mortalidad atribuible a biopsia quirúrgica en pacientes con neumopatía intersticial difusa crónica en la Ciudad de México disminuiría un 92.25%. Igualmente, una frecuencia respiratoria superior a 30 por minuto se

asoció en este estudio a un riesgo de mortalidad de 1.2 veces más a aquellos pacientes que no la presentan. Deberán realizarse otras investigaciones para evaluar su papel diagnóstico y pronóstico a otras alturas sobre el nivel del mar.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwarz MI. Approach to the understanding, diagnosis, and management of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE (eds): *Interstitial Lung Disease*, 3rd Edition. Hamilton, Ontario, B.C. Dekker Inc., 1998.
2. US Department of Health, Education, and Welfare. *Respiratory Disease Task Force: Reports on problems, research, approaches and needs*. Washington DC: US Government Printing Office; 1972, 1976. DHEW Publication No 76-432.
3. National Institutes of Health, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute: *Report on task force on epidemiology of respiratory diseases*. Washington DC: US Government of Health and Human Services, 1980. NIH Publication No 81-2019.
4. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, et al. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70:542.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:967.
6. Selman-Lama M. *Neumopatías intersticiales difusas*. México DF: Editorial Panamericana, 1996:11-23.
7. Wilcox AG. Advances in radiology for interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999, 5:278.
8. Hansell D, Kerr I. The role of high resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial lung disease. *Thorax* 1991, 46:77.

9. Chuang M, Raskin J, Krellenstein D, et al. Bronchoscopy in diffuse lung disease: evaluation by open lung biopsy in nondiagnostic transbronchial lung biopsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96:654.
10. Wall C, Gaensler E, Carrington C, Hayes J. Comparison of transbronchial and open lung biopsies in chronic infiltrative lung disease. *Am Rev Res Dis* 1981; 123:280.
11. Zajackowska J. Transbronchial lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *Z Erkr Atmungsorgane* 1988;170:132.
12. Shah SS, Tsang V, Goldstraw P. Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *Respiration* 1992;59(4):243-6.
13. Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, et al. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103:765.
14. Molin LJ, Steinberg JB, Lanza LA. VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 1994 Dec;58(6):1595-8.
15. Nasim A, Akhtar RP, Spyt TJ. Video-thoracoscopic lung biopsy in diagnosis of interstitial lung disease. *J R Coll Surg Edinb* 1995 Feb;40(1):22-4.
16. Mouroux J, Clary-Meinesz C, Padovani B, et al. Efficacy and safety of videothoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:22.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

17. Rena O, Casadio C, Leo F, et al. Videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:624.
18. 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.
19. Rizzato G. The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 5:284.
20. Fishman AP. Approach to the patient with respiratory symptoms. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al (eds.): *Pulmonary Diseases and disorders* 3rd edition, New York NY, McGraw-Hill Inc., 1998, pp 370.
21. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144:1202.
22. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research*. Van Nostrand Reinhold, New York, 1982, pp 160-169.
23. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. A prospective study. *Chest* 1999; 116:1168.
24. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:411

25. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818.
26. Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990;150:1849.