

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR
IDIOPATICA DE ACUERDO CON EL GRADO DE FIBROSIS EN LA
IMAGEN TOMOGRAFICA DEL PULMON

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
N E U M O L O G I A
P R E S E N T A :

DR. JORGE LUIS RUIZ ZAVALA

SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

[Handwritten signatures]

ASESOR: DRA. MAYRA EDITH MEJIA AVILA

CO-ASESOR: DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
★ SET 15 2005 ★
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

MEXICO D.F. SEPTIEMBRE 2005

0350911





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.

Dr. Fernando Cano Valle
Director General

Dr. José de Jesús Villalpando Casas
Director del Departamento de Enseñanza

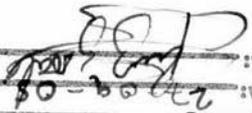
Dr. Jorge Salas Hernández
Subdirector Departamento de enseñanza

Dra. Renata Báez Saldaña
Jefa del Departamento de Enseñanza en Postgrado

Dra. María Sonia Meza Vargas
Profesor Titular del Curso Neumología

Tutor: Dra. Mayra Edith Mejía Ávila
Médico Neumólogo Adscrita al Servicio Clínico 1

Co-Tutor: Dr. Guillermo Carrillo Rodríguez
Jefe del Servicio Clínico 1

Autógrafa a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Jorge Luis Ruiz
FECHA: 22-09-08
FIRMA: 

Agradecimientos:

A Dios por darme fortaleza en estos años

A mis padres por que con su cariño y apoyo me lo dieron todo

Gracias a todas aquellas personas que contribuyeron y apoyaron a la culminación de esta tesis:

Con gran aprecio y eterno agradecimiento a mi asesora de tesis:

Dra. Mayra Edith Mejía Ávila y Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez

Y a los todos los médicos del servicio clínico de enfermedades intersticiales del pulmón e investigación:

Dra. Andrea Estrada Garrido, Dra. Teresa de Jesús Suárez Landa, Dr. Delfino Alonso Martínez y Dr. Miguel Gaxiola

A mis amigos por su apoyo:

Dr. Adolfo Quintanar Altamirano

Dr. Joaquín Andrés Eraña Díaz

Al personal que colaboro con la revisión de este documento:

Lic. Beatriz Ayala Robles, Lic. Irene Sánchez Cuatitla, Lic. Isabel Carrillo Montiel, C. Enedina Benito Marcelo, C. Ma. Rocío Salgado Cárdenas

A todas las personas que conocí en el INER por tantos momentos agradables

Y a todos los médicos residentes de Neumología del INER

Índice:

Resumen	5
Abreviaciones y Palabras Clave	7
Introducción	8
Justificación	12
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
Hipótesis	13
Material y Métodos	14
Estadística	16
Aspectos de Ética	17
Consentimiento Informado	17
Resultados	18
Discusión	21
Conclusiones	23
Anexo 1: Tablas	24
Anexo 2: Graficas	33
Anexo 3: Imágenes	39
Bibliografía	40

Resumen:

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar (EDPP) abarcan un gran número de entidades, dentro de ellas se encuentran las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) en las que se incluye la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), su clasificación se ha modificado en varias ocasiones para lograr un mejor entendimiento de las mismas y reclasificar los casos en forma correcta lo cual va en relación con la sobrevida observada. En los últimos años se han establecido criterios específicos para su diagnóstico, por lo que los factores pronósticos que se describieron inicialmente, pueden no ser los adecuados, el utilizar nuevas formas de evaluación a veces es difícil ya que no siempre se cuenta con todos los parámetros a medir. En forma reciente se ha publicado una escala de evaluación del grado de avance de la enfermedad en FPI a través de TCAR y ha mostrado correlacionar con la sobrevida del paciente con FPI además de ser de fácil aplicación por lo que se decidió su utilización y correlacionar con la sobrevida observada.

Objetivos: Determinar la correlación entre el grado de fibrosis en la TCAR y la sobrevida en los pacientes con FPI.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el servicio clínico de enfermedades intersticiales del pulmón, de una cohorte de 155 pacientes con diagnóstico definitivo de FPI y seguimiento por la consulta externa que tuvieran estudio de TCAR al momento de establecer el diagnóstico, la lectura de la TCAR la realizó en forma ciega y en dos ocasiones diferentes un neumólogo entrenado en imagen de EDPP a través de la escala de fibrosis descrita por Gay¹⁵,

las evaluaciones se realizan a tres niveles: cayado aórtico, carina, y por arriba del diafragma, obteniéndose una calificación puntual; en los pacientes que contaban con biopsia se tomo en cuenta la lectura realizada por el patólogo en cuanto a grado de fibrosis, panalización y lesión; el procesamiento estadístico de los datos se realizo mediante el paquete estadístico SPSS 10.0 analizando el grupo total y por estratos.

Resultados: De una cohorte de 155 pacientes se excluyeron 39 casos por no contar con TCAR basal, constituyendo el grupo de estudio 116 casos, de los cuales 34 eran mujeres (29.3%) y 82 eran hombres (70.7%) con edad promedio de 63.9 ± 8.04 años, con un tiempo de evolución promedio de 29.8 ± 25 meses, con una FVC promedio de $61.69\% \pm 18.4$ y la PaO_2 promedio fue de 58.18 ± 9.3 , con saturación en reposo promedio de 84.71 ± 10.21 ; en base a los hallazgos tomográficos el rango del valor puntual encontrado fue de 0.66 A 3.33 con un promedio de 1.81, formando 2 grupos, el grupo 1 (< 1.81) contó con 57 casos y el grupo 2 (> 1.81) con 59 casos sin diferencias en cuanto a edad y tiempo de evolución, mientras que en los parámetros funcionales hubo menor afección en el grupo 1 y mayor afección en el grupo 2 y la curva de sobrevida entre estos grupos fue diferente con una $p \leq 0.016$, también hubo correlación con el grado de lesión histológica con una $p \leq 0.028$

Conclusiones: La evaluación de TCAR a través de la escala de fibrosis mostró estar relacionada con la sobrevida en el paciente con FPI.

Abreviaciones y Palabras Clave:

EDPP: Enfermedades Difusas del Parénquima Pulmonar

FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática

NI: Neumonía Intersticial Idiopática

ATS/ ERS American Thoracic Society / European Respiratory Society

TCAR: Tomografía Computada de Alta Resolución

NIU: Neumonía Intersticial Usual

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

CVF: Capacidad Vital Forzada

PaO₂: Presión Parcial Arterial de Oxígeno

Sobrevida, Grado de Fibrosis, Fibrosis Pulmonar Idiopática, Tomografía Computada de Alta Resolución del pulmón.

Introducción:

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar (EDPP), abarcan a un gran número de entidades; uno de los representantes más conocidos no sólo por frecuencia de presentación, sino además por la agresividad en su comportamiento es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI); entidad que actualmente se le ha ubicado en el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII). Desde la primer descripción en los cuarenta por Hamman y Rich, con la primer clasificación propuesta por Liebow en los setenta¹ y, posteriormente, con la reevaluación de la misma por Katzenstein², hasta el último consenso de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) en el año 2000³, el objetivo principal se ha enfocado a lograr un mejor discernimiento entre las diferentes características clínicas, de imagen, sobre todo a través de tomografía computada de alta resolución (TCAR), datos histopatológicos, y del comportamiento en evolución de las diferentes NII; debido a que la clasificación de las NII ha sufrido modificaciones es importante tomar en consideración esto para un mejor entendimiento de las mismas (ver **tabla 1**). La constante revisión de material del archivo patológico, que se realiza en los diferentes centros dedicados al estudio de la EDPP, no sólo sirve para reclasificar los casos en forma correcta, sino también para reevaluar la respuesta a los diferentes manejos utilizados en casos reales de FPI y otras EDPP, que en forma inicial se diagnosticaron como FPI⁴ (ver **tabla 2**), lo anteriormente mencionado va en muchas ocasiones en relación con la sobrevida observada en las diferentes series publicadas^{4,5,6} (ver **gráfica 1**).

La FPI es una enfermedad crónica cicatrizal limitada al pulmón, caracterizada por disnea progresiva, funcionalmente con restricción pulmonar, radiológicamente con enfermedad intersticial difusa; manifestándose usualmente entre la quinta y sexta década de la vida. Hasta hace poco, el diagnóstico y manejo de la FPI se había dificultado debido a una definición vaga en la literatura médica y una pobre respuesta a los manejos existentes hasta el momento; en los últimos años, con base en los avances principalmente histopatológicos e imagen de tórax, se han establecido criterios específicos para un diagnóstico específico^{3,7}. (ver tabla 3). Por lo que los factores pronósticos que inicialmente fueron descritos y que se han manejado, podrían no ser los adecuados⁸ (Ver tabla 4); el utilizar nuevas formas de evaluación, como la escala propuesta por el grupo de Denver, Colorado (EUA) hace unos años⁹ (Ver tabla 5 y gráfica 2) a veces es difícil ya que no siempre se cuenta con todos los parámetros a medir, y se deben realizar trabajos de reproducibilidad antes de su utilización¹⁰; por otro lado, existen múltiples trabajos buscando factores predictores de sobrevida para los pacientes con FPI, los cuales incluyen desde el estudio histopatológico, donde a través de las lesiones de panalización, de fibrosis, o incluso focos de fibroblastos se han correlacionado con la sobrevida del paciente con FPI¹¹; y aunque la biopsia pulmonar es una herramienta útil para el diagnóstico de FPI no hay que olvidar que se trata de un estudio invasivo y el fragmento ha evaluar sólo representa un sitio del parénquima pulmonar en una enfermedad difusa.

Desde la introducción de la TCAR en los ochenta, las correlaciones entre imagen y estudio histológico han sido muy certeras^{12,13}, por lo que hay datos tomográficos definitivos para el diagnóstico de FPI¹⁴ (ver tabla 6). Una de las ventajas de la

TCAR es que nos permite evaluar el parénquima pulmonar en una forma más extensa, desde los ápices hasta las bases pulmonares; a través de este método, que debido a su algoritmo de reconstrucción nos permite un mejor contraste entre las diferentes estructuras parenquimatosas, las lecturas son más sencillas que la de una radiografía convencional de tórax con una mejor correlación interobservador e intraobservador. Además de necesitar un menor tiempo de entrenamiento para una mejor evaluación y obtener de esta manera una interpretación menos sujeta a la experiencia del observador, por lo que a últimas fechas es una de las herramientas más importantes para el diagnóstico no sólo de la FPI sino de cualquier EDPP.

En forma relativamente reciente se ha publicado una escala de evaluación del grado de avance de la enfermedad en FPI a través de imágenes de TCAR¹⁵, esta escala de puntaje subjetiva es de fácil aplicación, y aunque se trata de una escala semicuantitativa, ha mostrado correlacionar con la sobrevida del paciente con FPI a través de su escala de fibrosis previamente descrita (Ver tabla 7)^{15,16} al igual que con los hallazgos patológicos de fibrosis en la biopsia pulmonar. Por otro lado, se ha descrito que cuando el patrón de la TCAR es de FPI, la biopsia pulmonar probablemente muestre una neumonía intersticial usual (NIU), pero cuando la TCAR muestra un patrón indeterminado puede presentarse un hallazgo histopatológico de NIU u otra NII, especialmente la neumonía intersticial inespecífica (NSIP); observándose al mismo tiempo que los pacientes con patrón de FPI en la TCAR y en la biopsia NIU, cursaban con un peor pronóstico que los pacientes con patrón indeterminado en la TCAR independientemente de presentar en la biopsia NIU o NSIP, con una sobrevida promedio de 2.08 años *versus* 5.76

años, respectivamente¹⁷, estos estudios muestran que la escala de fibrosis a través de TCAR es útil para determinar la evolución del paciente con FPI.

Debido a que la escala de fibrosis en TCAR propuesta es de fácil aplicación, y contamos con el material necesario, se decidió su utilización y la correlación con la sobrevida observada.

Justificación:

La FPI se considera una entidad progresiva y mortal, con una sobrevida pobre, donde el 50% habrá fallecido en los primeros tres años de seguimiento a partir del diagnóstico; por lo que se han tratado de determinar cuáles serían aquellos parámetros clínicos, fisiológicos y de imagen, en especial de TCAR, que puedan evaluar la posible progresión y evolución de la enfermedad, en forma aislada o en conjunto para predecir la posible respuesta terapéutica y sobre todo la sobrevida, ya que al momento actual no existe un tratamiento específico que modifique el curso de la enfermedad, aunque si múltiples ensayos clínicos en curso de posibles terapias útiles^{18,19}.

Siendo la FPI una de las dos causas más frecuente de EDPP en nuestro medio, y con la finalidad de poder establecer posibles predictores, basándonos en que la imagen ha mostrado ser útil, se decidió que la cohorte de pacientes con diagnóstico definitivo de FPI por consenso³, es relevante la evaluación de nuestro material de imagen tomográfica a través de la escala de fibrosis propuesta¹⁵; por lo que con el presente trabajo se pretende su aplicación como predictor de sobrevida en nuestros pacientes con FPI.

Objetivo General:

- Determinar la correlación entre el grado de fibrosis en la TCAR y la sobrevida en los pacientes con FPI.

Objetivos Específicos:

1. Se determinará si a mayor grado de puntaje fibrótico en la TCAR, el paciente cursará con un mayor tiempo de inicio de la enfermedad al momento de la evaluación.
2. Se determinará si hay correlación entre el puntaje de fibrosis a través de TCAR con el grado de afección en el estudio histopatológico.
3. Se determinará si hay correlación entre el puntaje de fibrosis a través de TCAR con los cambios en las pruebas de función pulmonar.

Hipótesis:

- Se considera que los pacientes con FPI, al momento del diagnóstico, que obtengan a través de TCAR un mayor puntaje en el grado de fibrosis tendrán un pronóstico peor, el cual se verá reflejado en una menor sobrevida.

Material y Métodos:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el Servicio Clínico de Enfermedades Intersticiales del Pulmón del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

De una cohorte de 155 pacientes con diagnóstico definitivo por consenso de FPI, con seguimiento a través de la consulta externa por los médicos pertenecientes a la clínica, se seleccionaron los pacientes que contaban con expediente clínico completo con seguimiento hasta el momento de su fallecimiento o su última visita en 2005; además de estos casos, sólo se evaluaron a aquellos pacientes en los que fue posible conseguir su estudio de TCAR, al momento de establecerse el diagnóstico de FPI (TCAR basal).

El servicio clínico de enfermedades intersticiales del pulmón cuenta con un grupo de médicos neumólogos dedicados especialmente al estudio de las EDPP, quienes son los encargados de elaborar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con FPI³, el expediente clínico se encuentra en el archivo clínico del INER, siendo facilitado este material para su revisión y la elaboración de una base de datos; como parte del diagnóstico de la EDPP se realizó TCAR al momento del diagnóstico, la cual se guarda en el archivo del Departamento de Radiología de este Instituto, y fue facilitado para su interpretación por un médico neumólogo del servicio clínico de intersticiales entrenado en imagen de EDPP, quien no participa en la evaluación de los expedientes clínicos, para realizar las lecturas en forma ciega, a través de la escala de fibrosis para TCAR¹⁵. Asimismo, las lecturas se realizaron en dos ocasiones independientes para calcular la variabilidad

intraobservador. Las evaluaciones de TCAR se obtienen a tres niveles: 1) cayado aórtico para lóbulos superiores derecho e izquierdo, 2) carina para las porciones medias derecha e izquierda y, 3) por arriba del diafragma para lóbulos inferiores derecho e izquierdo.

Por otro lado, aquellos pacientes que contaban con biopsia en el Departamento de Morfología en la Unidad de Investigación del INER, y se contó con la lectura realizada por un patólogo experto en EDPP, quien desconoce los datos clínicos y de imagen para realizar su lectura en forma ciega, emitiendo su escala de fibrosis, panalización y lesión.

No se realizaron estudios adicionales que requirieran presupuesto adicional por parte del paciente o del Instituto.

Criterios de Inclusión:

1. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de FPI por consenso³ en la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón, INER.
2. Pacientes con FPI que contaron con seguimiento hasta su fallecimiento o su última consulta en 2005.
3. Pacientes con FPI que contaran con TCAR de tórax al momento de su diagnóstico.
4. Pacientes con FPI, expediente clínico, historia inicial, consultas subsecuentes, y pruebas de función pulmonar cada tres a seis meses.

Criterios de Exclusión:

1. Se excluyeron los pacientes que cursaban con otro tipo de EDPP o aquellos en los que se hubo duda en el diagnóstico definitivo.
2. Pacientes con FPI, pero que no se logró obtener o que no contaban con TCAR al momento del diagnóstico.
3. Pacientes con FPI que no contaran con seguimiento, o se desconociera su estado en el 2005.

Estadística:

Los datos recabados del expediente se vaciaron en una hoja de captura de datos del paquete estadístico SPSS versión 10.0. a la cual se agregaron los datos de la lectura de las TCAR de acuerdo con la escala propuesta¹⁵. Se analizaron los datos sobre la base del tipo y distribución de las variables; para las variables categóricas y ordinales se utilizaron frecuencia relativas, para las variables numéricas continuas o discretas se utilizaron promedios, media, mediana, rango y desviación estándar como medida de tendencia central y de dispersión cuando la variable adoptó una distribución no paramétrica; se efectuó el análisis, tanto para el grupo total como para estratos y se compararon usando las pruebas T de Student para variables continuas, y la prueba de X^2 para variables categóricas; para el análisis de sobrevida, tanto en el grupo total como en los diferentes estratos se uso el método de Kaplan-Meier; además, se utilizó el modelo de regresión de Cox para comparar la sobrevida de los grupos ajustada para

variables como edad y género; para las correlaciones se usó la prueba de Pearson; en todos los casos una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

Aspectos de Ética:

Puesto que la naturaleza del estudio fue de tipo retrospectivo, no ofreció mayores dificultades éticas, pues solamente se revisó el expediente clínico y radiológico, no habiendo ningún riesgo real para el paciente al recabar del expediente clínico los datos solicitados.

El protocolo se sometió a evolución del Comité de Ciencia y Bioética del INER, siendo aprobado con número de protocolo C26-05.

Consentimiento Informado:

Puesto que sólo se recabaron datos del expediente clínico, estrictamente no se requiere hoja de consentimiento informado adicional para el estudio. Toda la información obtenida fue con fines académicos y de investigación y se condujo de acuerdo con las normas de la declaración de Helsinki de 1964 revisada en Edimburgo Escocia en el 2000 y, de la Ley General de Salud en México título quinto, capítulo único, artículo 100 y la NOM-168-SSA1-1998 del expediente clínico modificada el 11 agosto de 2003.

Resultados:

De una cohorte de 155 pacientes con diagnóstico definitivo de FPI, se excluyeron 39 casos por no contar con TCAR basal al momento de la lectura, constituyendo nuestro grupo de estudio de 116 casos, de los cuales 34 eran mujeres (29.3%) y 82 hombres (70.7%), sus características demográficas se muestran en la **tabla 8**; se encontró para el grupo general una edad promedio de 63.9 ± 8.04 años con un rango de 30 a 83 años, con un tiempo de evolución de los síntomas promedio de 29.8 ± 25 meses con un rango de 1 a 120 meses, las pruebas funcionales básicas mostraron para la capacidad vital forzada (CVF) en porcentaje un valor promedio de 61.69 ± 18.4 , en la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) el promedio fue de 58.18 ± 9.3 , con saturación en reposo promedio de 84.71 ± 10.21 y al ejercicio desaturación promedio de 73.0 ± 8.57 , con base en los hallazgos tomográficos el grupo general se dividió de acuerdo con el puntaje tomográfico en dos grupos, el grupo 1 contó con 57 casos y el grupo 2 con 59 casos; las características de edad y tiempo de evolución no mostraron significancia estadística; mientras que los parámetros funcionales fueron diferentes en ambos grupos, se halló menor afección funcional en el grupo 1 donde el puntaje tomográfico fue menor; asimismo, el grupo 2 donde la afección por imagen fue mayor, la función pulmonar mostró mayor afección, la CVF promedio para el grupo 1 fue de 66.81 ± 19.44 en comparación con 56.57 ± 15.90 del grupo 2, con una $p \leq 0.003$; para la PaO₂ fue de 53.78 ± 8.73 para el grupo 1 y de 46.70 ± 8.53 para el grupo 2, con una $p \leq 0.0001$,

encontrándose una correlación negativa entre las pruebas funcionales y el grado de afección en la TCAR como se muestra en la **gráfica 3**.

La TCAR se calificó con base en la escala de fibrosis previamente descrita por Gay y colaboradores (Ver **tabla 7**)¹⁵, obteniéndose una calificación puntual; las evaluaciones se realizaron a nivel de cayado aórtico para la porción apical derecha e izquierda, a nivel de la carina para la porción media derecha e izquierda, y por arriba del diafragma para la porción basal derecha e izquierda (ver **imagen 1 y 2, del grupo 1 con menor grado de afección y del grupo 2 con mayor grado de afección, respectivamente**), las lecturas fueron realizadas en forma ciega por un observador en dos ocasiones diferentes con un intervalo mínimo entre cada lectura de un mes, desconociendo nombre y expediente, realizándose la variabilidad intraobservador, la cual nos dio un valor de Kappa de 0.680 HR 46.48(IC 95% 11.89-181.60). Las imágenes tomográficas evaluadas se calificaron con la escala de fibrosis¹⁵ y en cada nivel se obtuvo una calificación puntual y después un promedio para cada TCAR final en cada uno de los pacientes (**Tabla 9**). El promedio de fibrosis para el grupo fue de 1.81 ± 0.57 , con rango de 0.66 a 3.33; la curva de supervivencia con base en TCAR para el grupo en general se muestra en la **gráfica 4**; cuando se divide a la población con base en el promedio de fibrosis en dos grupos, de acuerdo con el daño observado, la curva de supervivencia entre estos grupos fue diferente con una $p \leq 0.016$, (**Grafica 5**); con un HR de 1.4 (IC 95% 1.18 a 3.9), observándose mayor mortalidad a mayor grado de fibrosis por TCAR.

Sólo en 44 casos se contó con biopsia pulmonar, la cual fue evaluada por el patólogo experto en enfermedades difusas del parénquima pulmonar, las

evaluaciones se realizaron en porcentaje de fibrosis con un promedio de 59.78 ± 12.34 (40 a 90), para panalización y grado de lesión se calificó con base en leve, moderado y grave; para panalización la mediana fue lesión moderada con un total de 24 casos (44 casos) con un porcentaje de 54.5%, para grado de lesión no hubo casos leves y la mediana fue para casos graves con un total de 35 casos (44 casos) con un porcentaje de 79.5%; cuando se correlaciono el daño por imagen de TCAR con estos parámetros de evaluación histológicos observamos que la imagen de TCAR sólo correlacionó con la medición por grado de lesión en la biopsia pulmonar con una $p \leq 0.028$, en cuanto a panalización y porcentaje de fibrosis no encontramos correlación, siendo la p 0.098 y 0.769, respectivamente, (Grafica 6).

Discusión:

La cohorte estudiada de pacientes con FPI mostró una relación hombre:mujer de 2.4:1, distribución por género de acuerdo con lo esperado, asimismo, es una entidad que se presentó después de la quinta década de la vida, siendo la edad promedio de 63.9 ± 8 años, con un comportamiento crónico de los síntomas en promedio 29.8 ± 25 meses, funcionalmente presenta patrón restrictivo con hipoxemia en reposo que empeora al ejercicio (**Tabla 8**); debido a que la selección de nuestros pacientes fue el contar con diagnóstico definitivo por consenso de FPI³, la imagen de TCAR en todos los casos fue clásica. Al aplicar la escala de fibrosis previamente descrita¹⁵, las 116 TCAR leídas obtuvieron una calificación puntual como se muestra en la **tabla 9**, con un promedio de 1.81 ± 0.57 (rango de 0.66 a 3.33), de acuerdo con lo anterior se decidió agrupar los casos en dos grupos con base en el promedio, los de menor fibrosis (grupo 1) y los de mayor fibrosis (grupo 2); se observó que el grupo 1 tenía una menor afección funcional y una mayor sobrevida en comparación al grupo 2 que mostró una mayor alteración funcional con una menor sobrevida (**gráfica 3 con $p \leq 0.0001$ y gráfica 5 con $p \leq 0.016$, respectivamente**), con un HR de 1.4 IC 95% de 1.18 a 3.9; por lo que vemos que a través de la valoración de la TCAR logramos identificar aquellos casos que presentaran una peor evolución con mal pronóstico desde la primer evaluación con un HR de 1.4, es importante hacer notar que la cronicidad del padecimiento así como la edad del paciente no están relacionadas con las alteraciones

funcionales ni tomográficas que presenta el sujeto al momento del diagnóstico inicial.

En relación con las lecturas de TCAR, las cuales se realizaron por un observador en forma ciega a los datos clínicos, en dos ocasiones diferentes encontramos que la concordancia intraobservador fue buena con una Kappa de 0.68 (HR 46.48 IC 95% 11.89 a 181.60), lo cual nos permite una reproducibilidad confiable entre las lecturas de nuestra escala de fibrosis a través de imagen, y de este modo puede utilizarse en todos los casos con FPI desde el momento de la primer consulta.

En relación con la comparación de imagen de TCAR con el estudio histopatológico, aunque la biopsia no era parte necesaria de nuestro estudio, 44 casos contaban con lectura por parte del morfológo, las lecturas estaban divididas en: porcentaje de fibrosis, panalización y grado de lesión, todas ellas fueron también lecturas subjetivas, encontrándose sólo una correlación positiva entre la TCAR y el grado de lesión, no así para la panalización y el porcentaje de fibrosis, probablemente debido a que la N es menor, o bien, a que el estudio histopatológico sólo representa una pequeña porción del parénquima pulmonar en representación de una enfermedad difusa, y a que la muestra no sea la representativa de la lesión en comparación con la TCAR que explora en forma más completa todo el pulmón.

Conclusiones:

La FPI es una entidad clínica e histopatológica bien definida con un mal pronóstico; la TCAR es uno de los estudios necesarios para la evaluación de estos pacientes, existiendo criterios bien definidos por imagen para un diagnóstico definitivo aun en ausencia de biopsia pulmonar. Hay pocos estudios que han evaluado el uso de TCAR en cohortes grandes; una publicación reciente²⁰ mostró el valor de este método diagnóstico como un predictor independiente de mortalidad, donde a mayor puntaje de extensión de la fibrosis se incrementa el riesgo de muerte ($p < 0.0001$).

El presente trabajo de igual manera mostró que la evaluación de TCAR a través de la escala de fibrosis está relacionada con la supervivencia en el paciente con FPI, ya que a mayor alteración por imagen se observó una menor supervivencia en los pacientes con FPI con un HR 1.4 IC95% 1.18-3.9. Asimismo, observamos que al usar la escala de evaluación de la fibrosis mediante imagen de TCAR, este método diagnóstico es aplicable y reproducible (Kappa 0.68), y al mismo tiempo muestra una correlación lineal negativa entre el grado de fibrosis por TCAR con las pruebas de función pulmonar (Gráfica 3), ya que a mayor lesión pulmonar por imagen se tiene un menor valor funcional en la mecánica pulmonar como en el intercambio gaseoso (CVF, PaO₂).

Por último, la TCAR es un método de diagnóstico no invasivo y de fácil aplicación, ya que amerita un menor tiempo de entrenamiento para su lectura y la interpretación del mismo está menos sujeto a la interpretación del observador.

Tabla 1. Diferentes clasificaciones propuestas de la NII de acuerdo a las revisiones en el tiempo del material histológico de archivo

Liebow y Carrington	Katzenstein y Myers	ATS / ERS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumonía Intersticial Usual (NIU) 2. Neumonía Intersticial Descamativa (NID) 3. Neumonía Intersticial Linfoidea (NIL) 4. Neumonía Intersticial de Células Gigantes (NICG) 5. Neumonía Intersticial Usual con Bronquiolitis Obliterante (NIB) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumonía Intersticial Usual (NIU) 2. Neumonía Intersticial Descamativa (NID) 3. Neumonía Intersticial Aguda (NIA) 4. Neumonía Intersticial Inespecifica (NSIP) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumonía Intersticial Usual (NIU) 2. Neumonía Intersticial Descamativa (NID) 3. Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial Difusa (BR-EID) 4. Neumonía Intersticial Aguda (NIA) 5. Neumonía Intersticial Inespecifica (NSIP) 6. Neumonía Intersticial Linfoidea (NIL) 7. Neumonía Organizada Criptogenica (NOC)

La clasificación histológica de las NII ha evolucionado desde la propuesta por Liebow, la ATS/ERS ha propuesto por consenso la última clasificación, en literatura previa, muchas de estas patologías se designaban como FPI, lo cual explica la diversidad observada entre pacientes y la respuesta variada al tratamiento. Esta reclasificación separa a estas entidades en enfermedades clínicas distintas con patrones histológicos característicos, lo cual es de ayuda para un mejor estudio clínico / terapéutico y entendimiento de la historia natural de las diferentes NII

Tabla 2. Diagnósticos histopatológicos en 102 pacientes ¹ con FPI

Diagnóstico Histopatológico	%	N
Neumonía Intersticial Usual (NIU)	62	63
Neumonía Intersticial inespecífica (NSIP)	14	14
Neumonía Intersticial Descamativa (NID)	8	8
Bronquiolitis	4	4
Neumonía Organizada con Bronquiolitis Obliterante (BOOP)	4	4
Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial Difusa (BR-EID)	2	2
Neumonía Eosinofílica Crónica (NEC)	1	1
Neumonitis por Hipersensibilidad (NH)	1	1
Neumonía Intersticial Aguda (NIA)	2	2
Solo cambios de panalización	1	1
Hemorragia	1	1
Neumonía y cicatrización	1	1

1. De un total de 104 pacientes fueron diagnosticados como FPI a través de biopsia pulmonar abierta en el centro medico de la Clínica Mayo, durante un periodo de 10 años, de 1976-1985. El material de patología fue evaluado para una revisión histopatológica reciente de 102 de esos pacientes

Tabla 3. Criterios diagnósticos de FPI por consenso ATS / ERS

Criterios mayores:

1. Exclusión de otras causas conocidas de EDPP, como toxicidad por ciertos fármacos, exposición ambiental, y enfermedades del tejido conectivo
2. Estudio de función pulmonar anormal que incluya evidencia de restricción (capacidad vital reducida, con frecuencia incremento entre la relación VEF1/CVF) y empeoramiento en el intercambio gaseoso (incremento el gradiente AaPo₂ en reposo o ejercicio o disminución en la difusión de monóxido de carbono)
3. Anormalidad en la TCAR con opacidades reticulares bi basales con mínima imagen en vidrio despulido
4. Biopsia transbronquial o lavado bronquioloalveolar que no muestren rasgos que apoyen otra EDPP

Criterios menores:

1. Edad menor a 50 años
2. Disnea de inicio insidioso o al ejercicio sin otra explicación
3. Duración de la enfermedad por mas de tres meses
4. Estertores crepitantes inspiratorios y bi basales

En el adulto inmunocompetente la presencia de todos los criterios mayores, así como al menos tres de los cuatro criterios menores incrementan la probabilidad de un diagnóstico clínico correcto de FPI

Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304

Tabla 4. Factores de riesgo para una rápida progresión y sobrevida acortada, reportada en estudios previos sobre pronóstico

1. Edad mayor de 50 años
2. Sexo masculino
3. Gravedad de la disnea al momento del diagnóstico
4. Gravedad de las anomalías en la función pulmonar al momento del diagnóstico
5. Mayor grado de fibrosis en la evaluación histológica
6. Ausencia de respuesta al tratamiento

Los estudios iniciales que propusieron estos factores pronósticos que afectaban la sobrevida de los pacientes con FPI, tienen limitantes entre las que se incluyen: diseños retrospectivos, falta de corroboración histológica en algunos casos, no imágenes de TCAR, un pequeño número de sujetos estudiados, duración de seguimiento inadecuado

Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29: S19-S26

Tabla 5. Sistema de puntaje clínico-radiológico-fisiológico para predecir tiempo de sobrevida en pacientes con FPI

Edad		Clínico				Radiológico				Funcional				Total
		Tabaquismo		Hipocratismo		Profusión		HAP		TLC (% predicho)		PaO ₂ ejercicio máximo		
categoria	puntaje	categoria	puntaje	categoria	puntaje	categoria	puntaje	categoria	puntaje	categoria	puntaje	categoria	puntaje	
< 40	0	Actual	0	No	0	<15	0	No	0	>80	0	> 65	0	
40-44.9	3.2	Previo	10.2	Si	10.7	15-17.49	9.15	Si	10.3	70-79.9	2.75	60-64.9	1.5	
45-49.9	6.4	Nunca	13.6			>17.5	18.30			60-69.9	5.50	55-59.9	3.0	
50-54.9	9.6									50-59.9	8.25	50-54.9	4.5	
55-59.9	12.8									< 50	11.0	45-49.9	6.0	
60-64.9	16											40-44.9	7.5	
65-69.9	19.2											35-39.9	9.0	
70-74.9	22.4											< 35	10.5	
> 75	25.6													
máximo	25.6		13.6		10.7		18.3		10.3		11.0		10.5	100

Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1171-1181

Tabla 6. Rasgos característicos en la TCAR de tórax y patrón dominante en las diferentes NII

Tipo de NII	Rasgos en TCAR	Hallazgo dominante	Distribución	Patrón característico
FPI / NIU	Engrosamiento intralobulillar septal Panal de abeja Bronquiectasias por tracción Engrosamiento interlobulillar septal	Anormalidad reticular	Basal y periférica	Anormalidad reticular asimétrica basal y periférica, con panal de abeja irreversible y bronquiectasias por tracción
NSIP	Opacidad en vidrio despulido Engrosamiento interlobulillar septal Engrosamiento intralobulillar septal	Celular: opacidad en vidrio despulido Fibrotica: engrosamiento intra e Interlobulillar septal	Basal y periférica	Anormalidad predominantemente basal y simétrica, menos común panal de abeja
NOC	Opacidad en vidrio despulido Consolidación	Opacidad en vidrio despulido	En parches Peribroncovascular Subpleural	Opacidad en vidrio despulido y consolidación sin atrapamiento aéreo con distribución característica
NID	Opacidad en vidrio despulido Reticulación Quistes discretos	Opacidad en vidrio despulido	Bases pulmonares	Opacidad en vidrio despulido y quistes simples en fumador
BR-EID	Opacidad en vidrio despulido Nódulos centrilobulillares	Nódulos	Región apical y media pulmonar	Opacidad en vidrio despulido y nódulos centrilobulillares Atrapamiento aéreo poco común
NIA	Opacidad en vidrio despulido Consolidación Bronquiectasias por tracción	Opacidad en vidrio despulido	Basal	Opacidad en vidrio despulido y bronquiectasias por tracción en el cuadro clínico sugestivo
NIL	Opacidad en vidrio despulido Nódulos y quistes peri vasculares Engrosamiento intersticial Panal de abeja	Opacidad en vidrio despulido Nódulos Engrosamiento intersticial	Basal	Opacidad en vidrio despulido y quistes peri vasculares o panal de abeja

Tomado de: Imagen de tórax en Neumonía Intersticial Idiopática, Clin Chest Med 2004;25:651-656

Tabla 7. Sistema de puntaje a través de la TCAR para FPI

Puntaje	Datos
Fibrosis	
0	No fibrosis
1	Engrosamiento septal interlobulillar; sin panal de abeja
2	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra menos del 25% del lóbulo
3	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra entre el 25% a 49% del lóbulo
4	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra entre el 50% a 75% del lóbulo
5	Panalización (con o sin engrosamiento septal) que involucra mas del 75% del lóbulo

Escala de afección por imagen propuesta por Gay y Col., solo se tomaron los valores descritos para fibrosis, se omitió la escala de vidrio despulido, ya que los pacientes con FPI no cursan con este dato tomográfico como indicador de enfermedad

Tabla 8. Características demográficas de los paciente con FPI

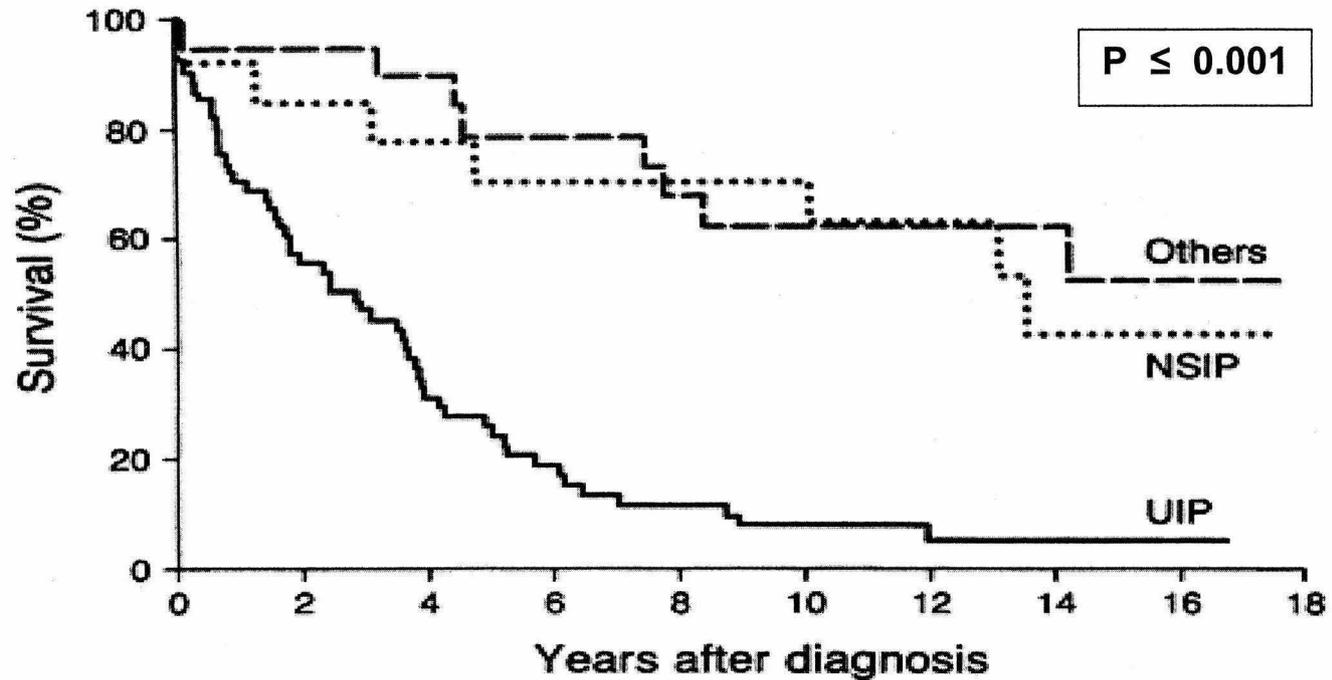
EDAD	TIEMPO EVOLUCION	CVF % INICIAL	PaO ₂ INICIAL	SATURACION REPOSO	SATURACION EJERCICIO
63.9±9.04 (30-83)	29.8±25 (1-120)	61.69±18.4 (20-117)	58.18±9.3 (22-72)	84.71±10.21 (28-96)	73.0±8.57 (37-91)
Grupo 1					
62.37±9.19	31.59±26.43	66.81±19.44	53.78±8.73	86.55±10.10	75.75±8.1
Grupo 2					
65.37±8.72	28.11±23.78	56.57±15.90	46.70±8.53	82.96±10.10	70.32±8.15
P 0.073	P 0.45	P 0.003	P 0.0001	P 0.06	P 0.002

Tabla 9. Frecuencia de valores en base al puntaje tomográfico

Calificación TCAR	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0.66	1	0.9	0.9
0.83	1	0.9	1.7
1.00	12	10.3	12.1
1.16	6	5.2	17.2
1.33	13	11.2	28.4
1.50	9	7.8	36.2
1.66	15	12.9	49.1
1.83	8	6.9	56.0
2.00	14	12.1	68.1
2.16	11	9.5	77.6
2.33	8	6.9	84.5
2.50	4	3.4	87.9
2.66	7	6.0	94.0
2.83	4	3.4	97.4
3.16	2	1.9	99.1
3.33	1	0.9	100
Total	116	100	

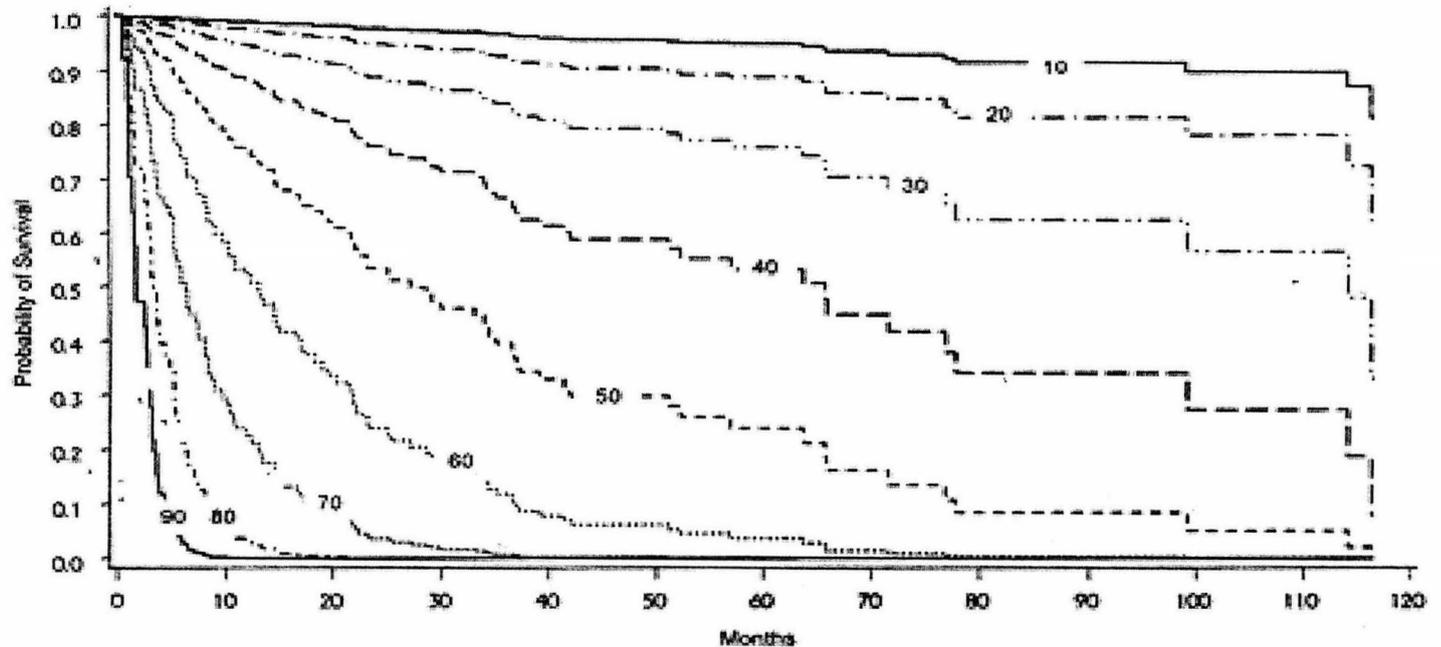
Gráfica 1.

Curva de sobrevivida de acuerdo a diagnóstico re-evaluado a través de histopatológica⁴



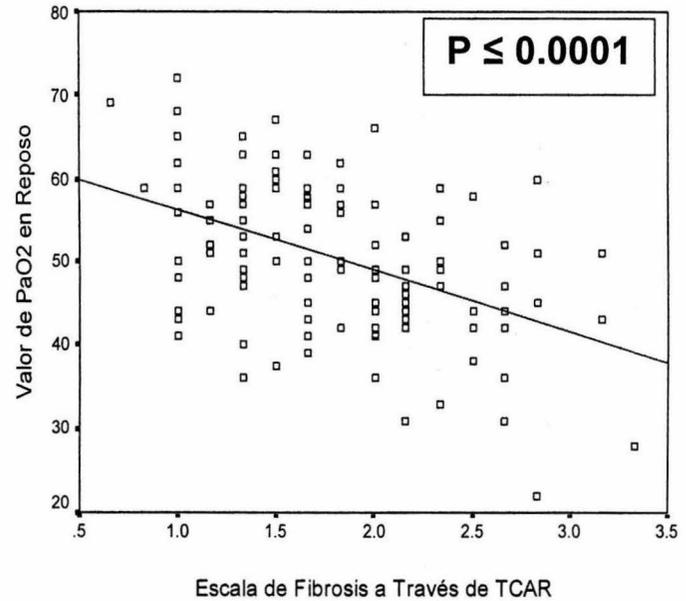
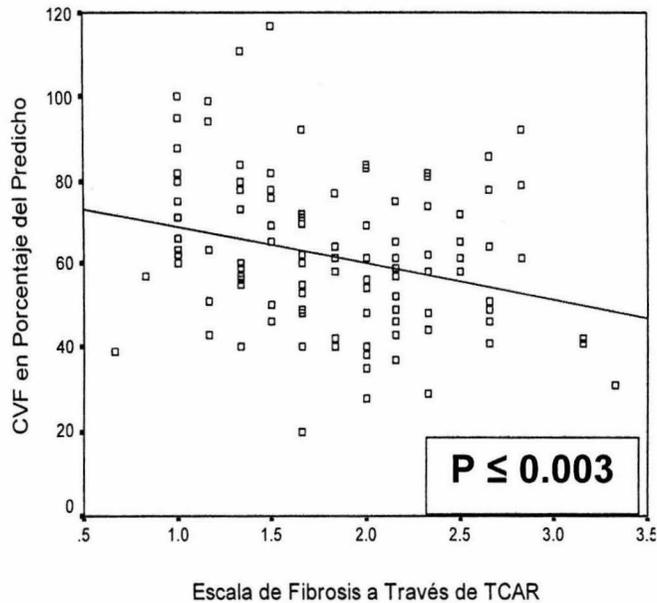
Gráfica 2.

Curva de sobrevivencia de acuerdo a los diferentes puntajes en la escala de evaluación clínico-radiológico-funcional en pacientes con FPI⁹



Gráfica 3.

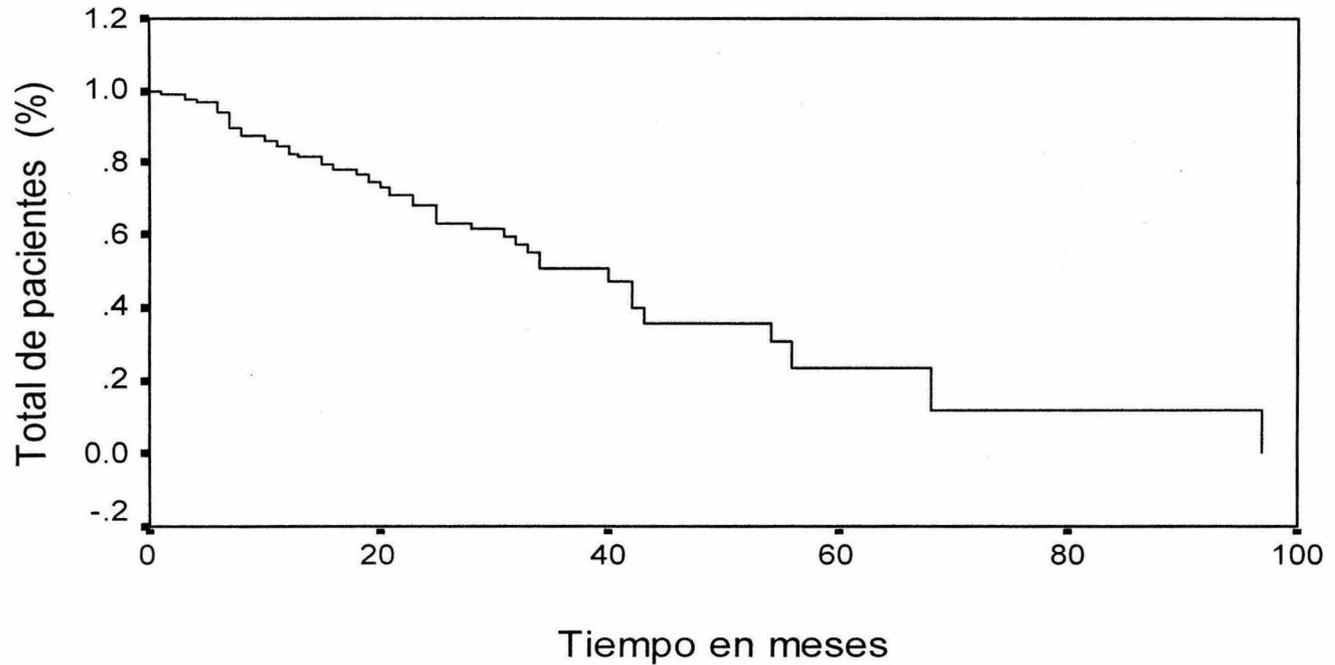
Correlación entre datos funcionales (CVF, PaO₂) y escala de fibrosis a través de TCAR



Gráfica 4.

Curva de Sobrevida Total en FPI

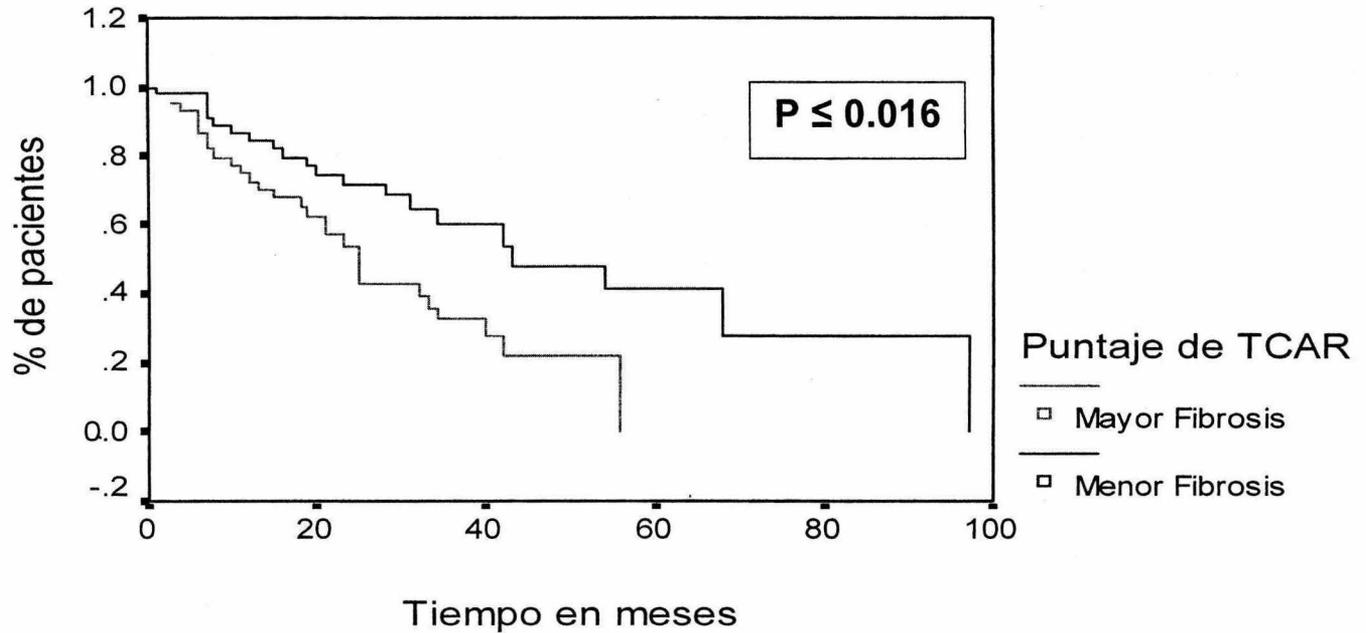
En Base a Puntaje de Fibrosis TCAR



Gráfica 5.

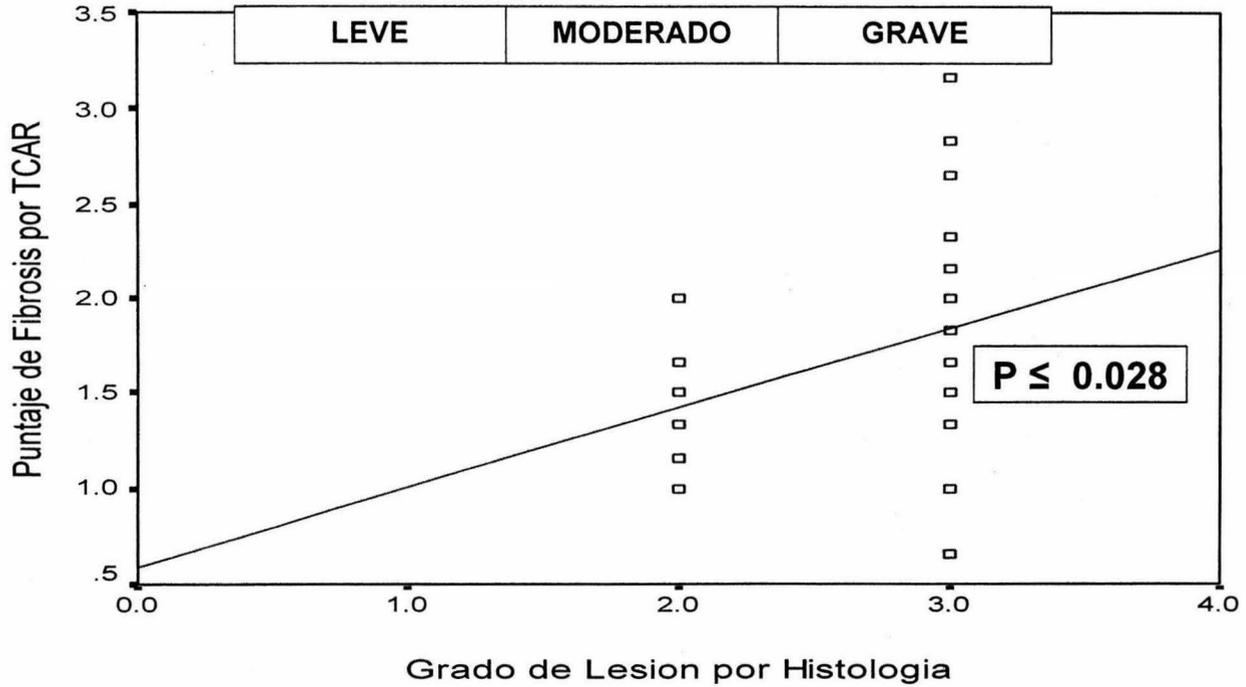
Curva de Sobrevida en Base a

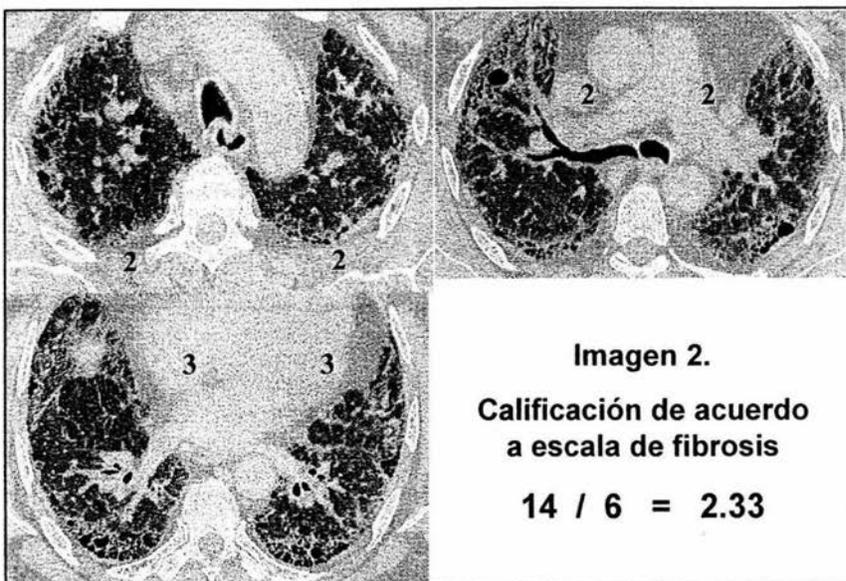
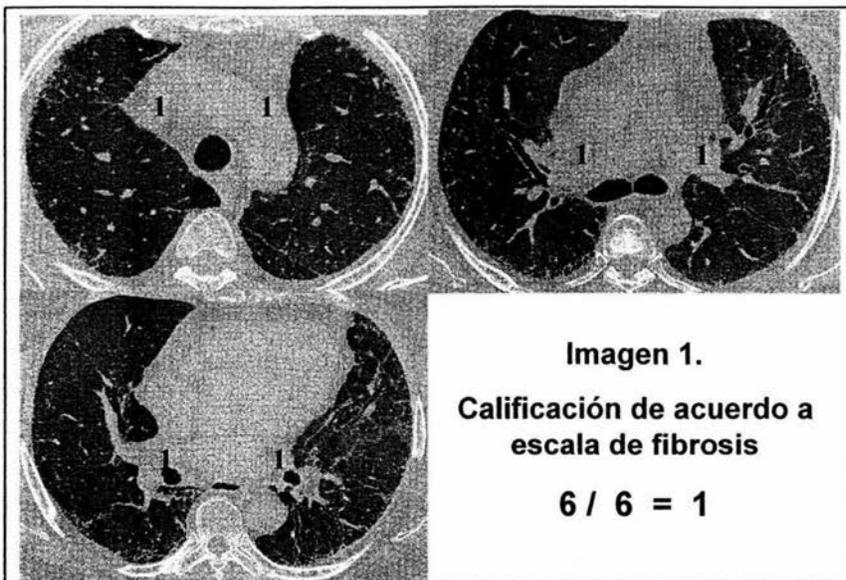
> ó < grado de Fibrosis a 1.80



Gráfica 6.

Correlación entre lesión a través de TCAR y lectura histológica





Bibliografía:

1. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon PE, Potchen EJ, LeMay M, eds. *Frontiers of pulmonary radiology* New York: Grune and Stratten, 1969: 102-141.
2. Katzenstein A, Myers J. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
3. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
4. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR y col. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-203
5. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19-33.
6. Pérez Padilla JR, Salas J, Chapela R, Sánchez M, Carrillo G, Pérez R, Sansores R, Gaxiola M, Selman M. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 49-53
7. Raghu G, Chang J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current trends in management. *Clin Chest Med* 2004; 25:621-636.
8. Pérez A, Rogers RM, Dauber JH. The prognosis of idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: S19-S26

9. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis, scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181
10. Servin Díaz AM, Mejía Ávila ME, Robledo Pascual JC. La escala clínica-radiológica-fisiológica en la predicción de sobrevida en fibrosis pulmonar idiopática. Tesis. 2003. México DF.
11. Hyde DM, King TE, McDermott T, Waldron Fr JA, Colby T, Thurlbeck WM, Flint A, Ackerson L, Cherniack RM. Impact pulmonary fibrosis: the quantitative assessment of lung pathology. Comparison of a semiquantitative versus a morphometric histopathology scoring system. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1042-1047
12. Müller NL, Miller RR, Webb WR, Evans KG, Ostrow DN. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160: 585-588
13. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Vedal S, Thurlbeck WM, Ostrow DN. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987; 165:731-734
14. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Diseases Characterized primarily by linear and reticular opacities, High Resolution CT of the lung. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 193-257
15. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, Cascade PN, Whyte RI, Lynch JP, Toews G. Thin section CT obtained at 10 mm increments versus limited three-level thin-section CT for Idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR* 1997; 169:977-983

16. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch III JP, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis, predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063-1072.
17. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Mumford JA, Murray S, Flint A, Linch III JP, Martinez FJ. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003, 58:143-148
18. Raghu G, Brown KK, Bradford W, Starko K, Nobel PW, Schwartz DA, King TE. A placebo-controlled trial of interferon gamma 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.
19. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, Zisman DA, Martinez FJ, Lynch JP. *Drugs* 2004; 64:405-430
20. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, Raghu G, King TE, Bradford WZ, Schwartz DA, Webb WR. High resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488-493