



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**Diferencias entre la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)  
y el síndrome de enfisema y fibrosis pulmonar  
combinadas (CPFE)**

**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. EMILIO BARRIENTOS LANDA**

TUTOR: DRA. ANDREA ESTRADA GARRIDO

CO-TUTORES: DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

DR. JOSÉ GUILLERMO CARRILLO RODRÍGUEZ



MEXICO D.F. SEPTIEMBRE 2006



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 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. José de Jesús Villalpando Casas.  
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Dr. Jorge Salas Hernández  
Subdirector Enseñanza Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dra. Renata Báez Saldaña.  
Jefe del Departamento de Enseñanza de Postgrado.

Dra. María Sonia Meza Vargas.  
Profesor titular del curso Neumología Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias.

Dra. Andrea Estrada Garrido.  
Médico Adscrito a la Clínica de Patologías Intersticiales  
Servicio Clínico1 INER.  
Tutor de Tesis.

Dra. Mayra Edith Mejía Ávila  
Médico Adscrito a la Clínica de Patologías Intersticiales  
Servicio Clínico1 INER.

Dr. Guillermo Carrillo Rodríguez  
Jefe de Servicio Clínico 1 de Patologías Intersticiales INER  
Co- Tutor de Tesis.

## **Dedicatoria**

A Iliana e Iliana Karina por todas las noches que no estuvimos juntos...

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios por todo lo que me ha dado.

A mis padres que con su cariño, apoyo y ejemplo de vida me lo han dado todo.

A Iliana por ser mi compañera hasta en los momentos más difíciles y por darme el mejor regalo Iliana Karina.

A mis amigos Perla, Rodrigo, Tom, Ricardo, Pilar, Miguel.

A la Familia Reyes Moreno por el apoyo y las múltiples atenciones para mi familia.

A todos los médicos del servicio clínico 1 Dra. Mayra Mejía, Dr. Guillermo Carrillo, Dra. Andrea Estrada, Dr. Jorge Rojas por su gran colaboración en la realización de esta tesis. GRACIAS.

A todos mis compañeros residentes de Neumología del INER.

## INDICE

Resumen	6
Palabras Claves y abreviaturas	8
Introducción	9
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivo	13
Material y Métodos	14
Resultados	17
Discusión	21
Conclusiones	24
Anexo 1: Tablas	25
Anexo 2: Gráficas	32
Anexo 3: Imágenes	36
Bibliografía	38

## Resumen.

**Introducción:** El enfisema y las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), especialmente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), son entidades distintas donde las características clínicas, funcionales, radiológicas y patológicas son totalmente diferentes. Actualmente se menciona en la literatura internacional, la asociación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE)<sup>3-5</sup>.

**Justificación:** Existe un grupo de pacientes con TCAR típica de FPI, con la presencia de imágenes sugestivas de enfisema y hasta el momento poco estudiadas, por lo que estudiar el comportamiento de estos pacientes con TCAR sugestiva de enfisema con FPI resulta ser de suma importancia ya que el conocer el comportamiento podría ayudar a un mayor conocimiento de esta enfermedad y un mejor manejo de nuestros pacientes.

**Hipótesis:** La asociación de imágenes de FPI más enfisema por TCAR presentan rasgos clínicos y funcionales de mayor gravedad en comparación con los que solo presentan imágenes en TCAR de FPI; además es un factor que influye en una mayor mortalidad de estos pacientes al compararlos con los pacientes con FPI sin enfisema.

**Objetivo:** Demostrar la prevalencia de imágenes en la TCAR de FPI más enfisema, así como las diferencias clínicas, radiológicas, funcionales y la mortalidad entre los pacientes con CPFE y FPI al momento del diagnóstico.

**Material y Métodos:** Estudio de cohorte retrolectivo, en el cual se revisaron los expedientes clínico radiológicos de los pacientes con diagnóstico de FPI según los criterios de la ATS/ERS. El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), de la ciudad de México. Se revisaron los expedientes de los pacientes evaluados entre los años de 1996 y 2006, se encontraron 198 pacientes con el diagnóstico de FPI, de estos 113 casos contaban con una TCAR basal, tres pacientes fueron excluidos por no tener un diagnóstico claro de FPI, por lo que el estudio incluyó los 110 pacientes que tenían un diagnóstico de FPI de acuerdo a los criterios del ATS/ERS y una TCAR basal. Se recolectaron datos demográficos (edad, sexo,) datos de función respiratoria (CVF, VEF<sub>1</sub>, Rel. VEF<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> reposo, SaO<sub>2</sub> ejercicio), tiempo de evolución, índice de tabaquismo, y ecocardiograma.

**Análisis Estadístico:** Las variables continuas se expresan en medias desviaciones estándar medianas e intervalos. Las categóricas en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se analizaron con la prueba T y la suma de rangos de Wilcoxon de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se analizaron con la prueba exacta de Fisher o  $\chi^2$  según corresponda. Las asociaciones se determinaron utilizando razón de momios con intervalos de confianza al 95%, y la correlación de Spearman. Se realizó un análisis de sobrevida utilizando el método de Kaplan y Meier, y la prueba de Log Rank. Las variables con significancia en el análisis de supervivencia fueron incluidas en un análisis de regresión de Cox escalonado hacia atrás. El valor significativo de P se estableció como < 0.05 a dos colas. Para el análisis se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 10.0, y STATA: 9.01

**Resultados:** De la muestra inicial que fue de 198 casos, se excluyeron 88 por no contar con la TCAR inicial, quedando para el estudio 110 casos, de los cuales fueron 79 (72%) hombres y 31(28%) mujeres, con una relación H:M 2.5:1 (igual a la referida en otras series de 2:1 a 3:1), con edad promedio de 64±9.5 (30 a 83) años, las PFR mostraron un proceso restrictivo, El índice tabaquico en el grupo en general fue de 14±18 paquetes/año. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) se obtuvo en 96 expedientes de los 110 (87%) y mostró, que en general los pacientes tenían HAP que en promedio fue de 65±20 mmHg, con una mínima de 30 y una máxima de 130 mmHg. (**Tabla 3**).

**Discusión:** Como no existen estudios en México que se refieran al síndrome de enfisema combinado con fibrosis (CPFE) y mucho menos que estos sean comparados con la población de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y solo existen estudios a nivel internacional donde se describe el comportamiento del CPFE sin compararlo con otras poblaciones, nuestros resultados resultan interesantes. Nosotros encontramos que 31 pacientes de nuestra cohorte presentaron estas imágenes (prevalencia del 28 %) y de estas 24 (77%) estaban relacionadas con diferente grado de tabaquismo (**tabla 4 y 10**).

El principal factor pronóstico, asociado a mortalidad sigue siendo el grado de fibrosis al momento del diagnóstico, ya sea a través de estudio morfológico o por TCAR<sup>12</sup>.

Recientemente se han realizado estudios con TCAR, observando que un grupo de pacientes con FPI presentan imágenes de enfisema (CPFE), con antecedente tabaquico, siendo la evolución de esta entidad aun desconocida, con reportes discrepantes donde Cottin et al.<sup>10</sup> menciona que el promedio de sobrevida en la CPFE es de 5 años, sin comparar su grupo con pacientes con FPI sin CPFE. Nuestros resultados fueron diferentes a los referidos, donde los casos de CPFE presentaron una mortalidad mayor al 50% dentro de los primeros 3 años. Los casos con solo FPI la mortalidad fue del 50% dentro de los primeros 4 años, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (HR 1.99 IC 95% 1.12–3.53 [p =0.019]) (**grafica 1**).

**Conclusiones:**

La prevalencia de FPI y CPFE fue del 28%, dato no comparable ya que no hay nada referido en la literatura.

La asociación de FPI y CPFE tienen una mayor mortalidad en comparación con los pacientes con solo FPI, probablemente debida al agravamiento de los valores de HAP que presenta la asociación.

La presencia de HAP grave, nos hace pensar que no está asociada a hipoxia, ya que los dos grupos presentaron el mismo grado de hipoxemia, sino más bien a los cambios estructurales.

El tabaquismo fue un factor de riesgo asociado a la CPFE ya que estuvo presente en el 77% de los casos.

La CPFE no mostró cambios funcionales que sugieran obstrucción de afección a la vía aérea.

Las imágenes observadas parecidas a enfisema pueden estar ocasionadas por otros mecanismos, como el mismo proceso cicatrizal

## **Palabras Claves y Abreviaturas.**

**NID** Neumopatía Intersticial Difusa.

**FPI** Fibrosis Pulmonar Idiopática.

**TCAR** Tomografía Computada de Alta Resolución.

**PFR** Pruebas de Función Pulmonar.

**CVF** Capacidad Vital Forzada.

**VEF<sub>1</sub>** Volumen Espirado Forzado en el Primer Segundo.

**PaO<sub>2</sub>** Presión Parcial de Oxígeno.

**PaCO<sub>2</sub>** Presión Parcial de Bióxido de Carbono

**Sat. R.** Saturación de Oxígeno en Reposo

**Sat. E.** Saturación de Oxígeno en Ejercicio.

**LBA.** Lavado Bronquioloalveolar.

**CPFE.** Síndrome de Enfisema y Fibrosis Pulmonar Combinadas.

**INER.** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**ATS.** American Thoracic Society.

**ERS.** European Respiratory Society

## Introducción

El enfisema y las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), especialmente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), son entidades distintas (**tabla 1**), donde las características clínicas, funcionales, radiológicas y patológicas son totalmente diferentes. (**Imagen 1 y 2**). Actualmente se menciona en la literatura internacional, la asociación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE) <sup>3-5</sup>. Estos artículos se refieren básicamente a que los pacientes con FPI, con tabaquismo, la tomografía computada de alta resolución (TCAR) de tórax pueden presentar imágenes de enfisema pulmonar; además de presentar un cuadro clínico de mayor severidad, con cambios significativos principalmente en las pruebas de función respiratoria (PFR) en comparación con los reportes previos de la literatura en pacientes con FPI; además estos casos mostraron una mayor mortalidad que va asociada al grado de hipertensión arterial pulmonar (HAP). presente al momento del diagnóstico.

Por otro lado, el tabaquismo ha sido referido en forma discrepante como un factor de riesgo para la FPI, pero en un reporte de Talmadge E. King et al. este se menciona como un factor protector al mostrar que esta asociado a una mejoría en la sobrevida de los pacientes; es de interés que en estudios de casos y controles de pacientes con FPI cuando se analizan fumadores y activos y exfumadores el riesgo relativo para desarrollar FPI no se incrementa en fumadores activos, por lo que una explicación para observar una mayor sobrevida en los pacientes con FPI que están fumando al momento del diagnóstico no es clara. Es posible que los

fumadores busquen atención de manera más temprana debido a los síntomas que puedan presentarse por el tabaquismo o al contrario, que ellos sean capaces de tolerar mejor sus síntomas y busquen atención cuando su enfermedad haya progresado de tal manera que ocasione el cesar de fumar.<sup>11</sup> Por otro lado de acuerdo al Consenso Internacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de FPI se ha identificado al tabaquismo como un factor de riesgo (RR 1.6 a 2.9) para el desarrollo de FPI con respecto a los no fumadores<sup>8</sup>.

En consecuencia, en nuestros pacientes con FPI con una TCAR basal, decidimos evaluar la prevalencia de imágenes compatibles con enfisema; y comparar las diferencias clínicas, en las pruebas de función respiratorias, ecocardiografía y mortalidad en los casos con imágenes de enfisema y sin enfisema en pacientes con FPI.

## **Justificación:**

La FPI es una enfermedad intersticial frecuente, en nuestro medio representa una de las dos primeras causas de enfermedad intersticial difusa (EID), con características clínico, radiológico, funcional y morfológicas bien definidas<sup>8</sup>; en donde el proceso restrictivo es evidente desde etapas tempranas de la enfermedad y la distribución de las lesiones de fibrosis basal periférica por imagen de TCAR se aprecian aun con poco tiempo de sintomatología.

Existe un grupo de pacientes con TCAR típica de FPI, con la presencia de imágenes sugestivas de enfisema y hasta el momento poco estudiadas, por lo que estudiar el comportamiento de estos pacientes con TCAR sugestiva de enfisema con FPI resulta ser de suma importancia, ya que el conocer el comportamiento podría ayudar a un mayor conocimiento de esta enfermedad y un mejor manejo de nuestros pacientes.

**Hipótesis:**

La asociación de imágenes de FPI más enfisema por TCAR presentan rasgos clínicos y funcionales de mayor gravedad en comparación con los que solo presentan imágenes en TCAR de FPI; además es un factor que influye en una mayor mortalidad de estos pacientes al compararlos con los pacientes con FPI sin enfisema.

## **Objetivo**

Demostrar la prevalencia de imágenes en la TCAR de FPI más enfisema, así como las diferencias clínicas, radiológicas, funcionales y la mortalidad entre los pacientes con CPFE y FPI al momento del diagnóstico

## **Material y Métodos:**

Estudio de cohorte retrolectivo, en el cual se revisaron los expedientes clínico radiológicos de los pacientes con diagnóstico de FPI; según los criterios de la ATS/ERS. El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), de la ciudad de México. Se revisaron los expedientes de los pacientes evaluados entre los años de 1996 y 2006, se encontraron 198 pacientes con el diagnóstico de FPI, de estos 113 casos contaban con una TCAR basal, tres pacientes fueron excluidos por no tener un diagnóstico claro de FPI, por lo que el estudio incluyó los 110 pacientes que tenían un diagnóstico de FPI de acuerdo a los criterios del ATS/ERS y una TCAR basal. Se recolectaron datos demográficos (edad, sexo,) datos de función respiratoria (CVF, VEF<sub>1</sub>, Rel. VEF1/FVC, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> reposo, SaO<sub>2</sub> ejercicio), tiempo de evolución, índice de tabaquismo, y ecocardiograma.

Las imágenes de TCAR fueron evaluadas por un neumólogo experto en imágenes de TCAR, la evaluación radiográfica se hizo cegada a la información clínica y de evolución de los pacientes. El evaluador ha demostrado tener una buena concordancia en estudios previos. [0.78] En la interpretación de la TCAR, se establecieron 3 condiciones. La primera presencia o ausencia del evento, la segunda el porcentaje de afectación en la TCAR de estas imágenes y en la tercera, se determinó el grado de fibrosis. Según el método descrito por Kazerooni E et al. En base a lo anterior se dividió a la población de pacientes con FPI en dos grupos; el grupo 1: el cual sólo cursa con lesiones tomográficas sugerentes de FPI

y el grupo 2: el cual presenta imágenes sugerentes de FPI mas imágenes de enfisema.

**Análisis Estadístico:** Las variables continuas se expresan en medias desviaciones estándar medianas e intervalos. Las variables categóricas en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se analizaron con la prueba T y la suma de rangos de Wilcoxon de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se analizaron con la prueba exacta de Fisher o  $\chi^2$  según corresponda. Las asociaciones se determinaron utilizando razón de momios con intervalos de confianza al 95%, y la correlación de Spearman. Se realizó un análisis de sobrevida utilizando el método de Kaplan y Meier y la prueba de Log Rank. Las variables con significancia en el análisis de supervivencia fueron incluidas en un análisis de regresión de Cox escalonado hacia atrás. El valor significativo de P se estableció como  $< 0.05$  a dos colas. Para el análisis se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 10.0, y STATA: 9.01

**Criterios de inclusión:**

1. Se integraron los pacientes con diagnóstico de FPI por consenso 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 2006.
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 descartaron los pacientes que cursaban con otro tipo de NID o aquellos en los que hubo duda en el diagnóstico definitivo.
2. Pacientes con FPI pero que no se logró obtener o que no se contaba con TCAR al momento del diagnóstico.
3. Pacientes con FPI que no contaran con seguimiento o se desconociera su estado hasta el año 2006.

## Resultados:

Se revisaron los casos con diagnóstico definitivo por consenso de FPI (consenso ATS/ERS) de los últimos 10 años, que contaron con TCAR de tórax al momento del diagnóstico y que fueron seguidos por la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias;

De la muestra inicial que fue de 198 casos, se excluyeron 88 por no contar con la TCAR inicial, quedando para el estudio 110 casos, de los cuales fueron 79 (72%) hombres y 31 (28%) mujeres, con una relación H:M 2.5:1 (igual a la referida en otras series de 2:1 a 3:1), con edad promedio de  $64 \pm 9.5$  (30 a 83) años, las PFR mostraron un proceso restrictivo con CVF de  $59.6 \pm 17$  %, con VEF<sub>1</sub> de  $68.2 \pm 19$  %, con relación VEF<sub>1</sub>/CVF de  $92 \pm 10$  %, con una PaO<sub>2</sub> de  $50 \pm 9$  mmHg, saturación de O<sub>2</sub> en reposo de  $89 \pm 9$  % que empeora al ejercicio cayendo a  $72 \pm 8$  % La evolución sintomática antes de la primer consulta fue similar para ambos grupos, el grupo en general presentó síntomas durante  $30 \pm 25$  meses antes de su ingreso, El índice tabaquico en el grupo en general fue de  $14 \pm 18$  paquetes/año. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) se obtuvo en 96 expedientes de los 110 (87%) y mostró, que en general los pacientes tenían HAP que en promedio fue de  $65 \pm 20$  mmHg, con una mínima de 30 y una máxima de 130 mmHg. (**Tabla 3**). Todos los casos fueron separados de acuerdo a imagen de TCAR en aquellos con solo fibrosis (FP) (Grupo 1) y aquellos con fibrosis mas enfisema (CPFE) (Grupo 2), quedando en el grupo uno 79 casos (72%) y en el grupo dos 31 casos (28%), en el grupo uno fueron 49 hombres (62%) y mujeres 30 (38%) con una relación H:M de 1.6:1, en comparación con el grupo dos donde encontramos 31 casos, siendo

hombres 30 (97%) y mujeres 1 (3%), con una relación H:M de 30:1, lo cual mostró una diferencia significativa entre ambos grupos con una  $p \leq 0.001$  (OR 18.36 [IC 2.38 a 141]); la edad no mostró diferencias entre ambos grupos siendo para el grupo uno de  $63 \pm 10$  años en comparación al grupo dos que fue de  $67 \pm 7$  años (**tabla 4**). Las PFR no mostraron diferencias estadísticamente significativas, en el grupo uno la CVF fue de  $59 \pm 18$  %, con  $VEF_1$  de  $67 \pm 20$  %, con una relación  $VEF_1/CVF$   $93 \pm 11$  %, con FEF 25-75 de  $73 \pm 33$  %, con  $PaO_2$  de  $50 \pm 9$  mmHg, mientras que el grupo dos la CVF fue de  $62 \pm 16$  %, con  $VEF_1$  de  $70 \pm 15$  %, y una relación de  $91 \pm 8$  %, con FEF 25-75 de  $90 \pm 40$  %, con  $PaO_2$  de  $49 \pm 8$  mmHg. (**Tabla 5**). El lavado bronco alveolar fue similar en ambos grupos sin mostrar diferencias significativas, el grupo uno tuvo macrófagos de  $77 \pm 15$  %, linfocitos  $19 \pm 16$  %, neutrófilos  $2 \pm 4$  % y eosinófilos  $2 \pm 2$  %, mientras que el grupo dos mostró macrófagos de  $81 \pm 15$  %, linfocitos de  $15 \pm 14$  %, neutrófilos de  $2 \pm 3$  % y eosinófilos de  $2 \pm 2$  % (**Tabla 6**). La evolución sintomática antes de la primer consulta para el grupo uno fue de  $30 \pm 25$  meses y para el grupo dos fue de  $31 \pm 26$  meses. (**Tabla 7**). El índice tabaquico mostró una diferencia estadísticamente significativa para el grupo uno fue de  $6 \pm 15$  (mediana 49) y para el grupo dos fue de  $11 \pm 16$  (mediana 70), con una  $p \leq 0.001$ .

Cuando comparamos a los dos grupos encontramos que la HAP fue mas grave en los casos de CPFE ( 29 casos siendo el 30%) en forma significativa con un valor promedio de  $82 \pm 20$  mmHg en comparación con los casos de FP (67 casos siendo el 70%) cuyos valores fueron en promedio de  $57 \pm 15$  mmHg, con una  $p$  de  $\leq 0.000$ , sin embargo, se realizó un promedio del grado de hipertensión el cual se estableció en 75 mmHg, presentándose 59 casos en el grupo uno por debajo de

este valor (88%) mientras que solo 8 casos de este mismo grupo (12%) estaban igual o por arriba del promedio; en forma contraria en el grupo dos solo 8 casos (28%) se encontraron por debajo del promedio y 21 casos (72%) tenían valor igual o mayor al promedio (**Tabla 8**). (Grafica 2)

La evaluación de las imágenes tomográficas mostraron patrones típicos de FPI de acuerdo al consenso ATS/ERS y al método de evaluación utilizado <sup>12</sup>, para las lecturas de la TCAR encontramos que los pacientes con CPFE mostraban un mayor puntaje de fibrosis de acuerdo al score utilizado con un valor promedio de  $1.70 \pm 0.35$ , comparado con los pacientes del grupo de FP en donde fue de  $1.52 \pm 0.38$ , con una  $p \leq 0.011$  (**tabla 9**)

La curva de supervivencia en los pacientes con FP y CPFE mostró ser diferente con una  $p \leq$  de 0.018 (OR 1.99 [1.12 a 3.53]) como se muestra en la **Grafica 1**, donde se muestra una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia ya que se mueren más los pacientes con CPFE en comparación con los de solo FPI.

Cuando se analiza solo el grupo de fumadores que consta de 61 casos (que representan el 55% de la población de estudio), 37 casos no tenían enfisema (60%) y 24 casos si tenían enfisema (40%), de estos pacientes las características son para el grupo de FPI más tabaquismo: edad de  $62 \pm 9$  años, tiempo de evolución  $26 \pm 21$  meses, índice tabaquico  $13 \pm 19$  paq/año (mediana de 28), PFR con CVF  $58 \pm 18\%$ , VEF<sub>1</sub>  $68 \pm 19\%$ , Rel. VEF<sub>1</sub>/FVC  $95 \pm 7\%$ , FEF 25-75  $71 \pm 35\%$ , PaO<sub>2</sub>  $51 \pm 9$  mmHg, SaO<sub>2</sub> reposo  $86 \pm 8\%$ , SaO<sub>2</sub> ejercicio  $74 \pm 8$ , PSAP  $56 \pm 15$  mmHg, el lavado broncoalveolar con macrófagos  $78 \pm 13\%$ , Linfocitos  $17 \pm 13\%$ , neutrófilos  $3 \pm 4\%$ , eosinófilos  $2 \pm 3\%$ . Mientras que para el grupo de enfisema más tabaquismo encontramos una edad de  $66 \pm 7$  años, tiempo de evolución  $32 \pm 29$

meses, índice tabaquico  $15 \pm 17$  paq/año (mediana de 34); PFR con CVF:  $64 \pm 15\%$ , FEV<sub>1</sub>:  $71 \pm 15\%$ , Rel. VEF1/FVC  $89 \pm 8\%$ , FEF 25-75%:  $95 \pm 43$ , PaO<sub>2</sub>:  $49 \pm 9$  mmHg, SaO<sub>2</sub> en reposo  $83 \pm 13\%$ , SaO<sub>2</sub> ejercicio  $68 \pm 10\%$ , PSAP  $84 \pm 22$  mmHg, lavado broncoalveolar con macrófagos:  $83 \pm 10\%$ , Linfocitos:  $13 \pm 9\%$ , Neutrofilos  $2 \pm 3\%$ , Eosinofilos  $2 \pm 2\%$  encontrando diferencia estadísticamente significativa para la PSAP con una  $p \leq 0.00$ , SaO<sub>2</sub> en ejercicio con una  $p \leq 0.017$ , y para el FEF 25-75 de  $p \leq 0.007$ . (**Tabla 10**)

Se realizó una correlación entre la presencia de enfisema graduado en porcentaje en relación al grado de HAP, la cual se encontró esta en forma positiva con una r de 0.57 y una  $p \leq 0.00$ ; así mismo se efectuó la correlación del grado de fibrosis con el grado de HAP, la cual también fue positiva con una r de 0.23 y una  $p \leq 0.02$  como se muestra en las **graficas 1 y 2**.

## **Discusión.**

Como no existen estudios en México que se refieran al síndrome de enfisema combinado con fibrosis (CPFE) y mucho menos que estos sean comparados con la población de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y solo existen estudios a nivel internacional donde se describe el comportamiento del CPFE sin compararlo con otras poblaciones, nuestros resultados resultan interesantes.

En la literatura no se menciona prevalencia de este tipo de imágenes ya que como lo referimos, los trabajos se han enfocado a casos en particular, asociados a tabaquismo. Nosotros encontramos que 31 pacientes de nuestra cohorte presentaron estas imágenes (prevalencia del 28 %) y de estas 24 (77%) estaban relacionadas con diferente grado de tabaquismo (**tabla 4 y 10**). La asociación que encontramos entre género y tabaquismo en el grupo de CPFE donde se inclino al género masculino pudiera deberse a un sesgo de afinidad, ya que en nuestro medio, culturalmente los hombres tiende a fumar con mayor frecuencia que las mujeres.

Sabemos que la FPI es una enfermedad pulmonar crónica con mal pronóstico, con mortalidad mayor del 50% dentro de los primeros 3 años <sup>8</sup> (figura ATS)

El principal factor pronóstico, asociado a mortalidad sigue siendo el grado de fibrosis al momento del diagnóstico, ya sea a través de estudio morfológico o por TCAR <sup>12</sup>.

Recientemente se han realizado estudios con TCAR, observando que un grupo de pacientes con FPI presentan imágenes de enfisema (CPFE), con antecedente tabaquico, siendo la evolución de esta entidad aun desconocida, con reportes

discrepantes donde Cottin et al. <sup>10</sup> menciona que el promedio de supervivencia en la CPFE es de 5 años, sin comparar su grupo con pacientes con FPI sin CPFE. Nuestros resultados fueron diferentes a los referidos, donde los casos de CPFE presentaron una mortalidad mayor al 50% dentro de los primeros 3 años. Los casos con solo FPI la mortalidad fue del 50% dentro de los primeros 4 años, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (HR 1.99 IC 95% 1.12–3.53 [p =0.019]) (**gráfica 1**).

Un hallazgo importante fue el grado de hipertensión arterial pulmonar (HAP) que todos los pacientes presentaban al momento del diagnóstico con una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) promedio de 65±20 mmHg. Cuando analizamos independientemente los grupos, observamos que los pacientes con CPFE presentaban valores de mayor gravedad en forma significativa (p = 0.001). Realizamos cortes de diferentes grados PSAP encontrando que el de mayor sensibilidad y especificidad fue por arriba de 75 mmHg, encontrando en el grupo CPFE 21 (71%) pacientes por arriba de este valor. Comparando las curvas ROC encontramos una diferencia importante entre el grupo de CPFE y los FPI (**Graficas 3 y 4**). Este resultado sugiere que los pacientes que desarrollan este tipo de imágenes favorecen la HAP de grado grave lo que explica el aumento de la mortalidad en este grupo, así la presencia de estas imágenes son básicamente factor de riesgo de HAP.

Clínicamente el comportamiento entre ambos grupos fue similar (**tabla 4, 5 y 7**), esto llama la atención ya que en los casos con CPFE esperábamos encontrar funcionalmente datos de obstrucción o bien un patrón mixto por la combinación de alteraciones a nivel parenquimatoso, incluso la vía aérea periférica no se encontró

afectada como ha sido reportado previamente <sup>7,8,9</sup>, la franca presencia de restricción pulmonar en ausencia de datos de afección bronquiolar, nos hace sospechar si realmente lo que estamos observando son áreas de enfisema pulmonar o bien lesiones semejantes a este, que desde el punto de vista imagenológica se puedan confundir, por otro lado observamos que el promedio de fibrosis por TCAR fue mayor en los pacientes con CPFE (**tabla 9**) y que el grado de afección cicatrizal pudiese estar condicionando esta lesiones pulmonares

**Conclusiones:**

La prevalencia de FPI y CPFE fue del 28%, dato no comparable ya que no hay nada referido en la literatura.

La asociación de FPI y CPFE tienen una mayor mortalidad en comparación con los pacientes con solo FPI, probablemente debida al agravamiento de los valores de HAP que presenta la asociación.

La presencia de HAP grave, nos hace pensar que no está asociada a hipoxia, ya que los dos grupos presentaron el mismo grado de hipoxemia, sino más bien a los cambios estructurales.

El tabaquismo fue un factor de riesgo asociado a la CPFE ya que estuvo presente en el 77% de los casos.

La CPFE no mostró cambios funcionales que sugieran obstrucción de afección a la vía aérea.

Las imágenes observadas parecidas a enfisema puedan estar ocasionadas por otros mecanismos, como el mismo proceso cicatrizal.

## **Tabla 1. 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 AaPo<sub>2</sub> 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 despolido
4. Biopsia transbronquial o lavado bronquioalveolar que no muestren rasgos que apoyen otra EDPP

### **Criterios menores:**

1. Edad mayor 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**

**Tabla 2.** Sistema de puntaje a través de la TCAR para FPI

Puntaje	Datos
<b>Fibrosis</b>	
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 despoluido, ya que los pacientes con FPI no cursan con este dato tomográfico como indicador de enfermedad

AJR 1997; 169: 977-983

**TABLA 3:** Características y manifestaciones clínicas en los 110 pacientes con FP Y CPFE.

<b>Características de los pacientes.</b>	
Sexo M/F	79 (72%) / 31 (28 %)
Relación M:F	2.5:1
Edad	64±9.5 (30 a 83 a)
CVF	59.6±17 %
VEF1	68.2±19 %
VEF1/FVC	92±10 %
PaO2	50±9 mmHg
Sat. Reposo	89±9 %
Sat. Ejercicio	72±8
Tiempo de Evolución	30±25
Índice tabaquico	14±18
Ecocardiograma	96 (87%)
PSAP	65±20 (30 a 130)

**TABLA 4:** Características de grupos FP vs. CPFE.

	FP	CPFE	P
N	79 (72%)	31 (28%)	NS
Sexo M/F	49 (62%) / 30 (38%)	30 (97%) / 1 (3 %)	NS
Relación M:F	1.6:1	10/1	≤0.000
Edad	63±10 a	67±7 a	NS

**TABLA 5:** Características de las pruebas de función respiratoria FP

	FP	CPFE	P vs CPFE
CVF	59±18 %	62±16 %	NS
VEF1	67±20 %	70±15 %	NS
VEF1/FVC	93±11 %	91±8 %	NS
FEF 25-75%	73±33 %	90±40%	NS
PaO2	50±9	49±8	NS

**TABLA 6:** Diferencias de lavado broncoalveolar FP vs. CPFE

	FP	CPFE	P
Macrófagos	77±15 %	81±15%	NS
Linfos	19±16 %	15±14%	NS
Neutrofilos	2±4 %	2±3%	NS
Eosinofilos	2±2 %	2±2%	NS

**TABLA 7:** Diferencias de la evolución sintomática antes de la primera consulta FP vs. CPFE

	FP	CPFE	P
Tiempo de evolución	30±25 %	31±26%	NS

**TABLA 8:** Diferencia de índice tabaquico, presión sistólica, arteria pulmonar entre FP vs. CPFE

	FP	CPFE	P
IT	6±15 paq/año mediana 49	11±16 paq/año mediana 70	≤ 0.001
PSAP	57±15 mmHg	82±20 mmHg	≤ 0.001
PSAP > 75 mmHg	8	21	≤ 0.001

**TABLA 9:** Diferencias en grado de fibrosis entre FP vs CPFE

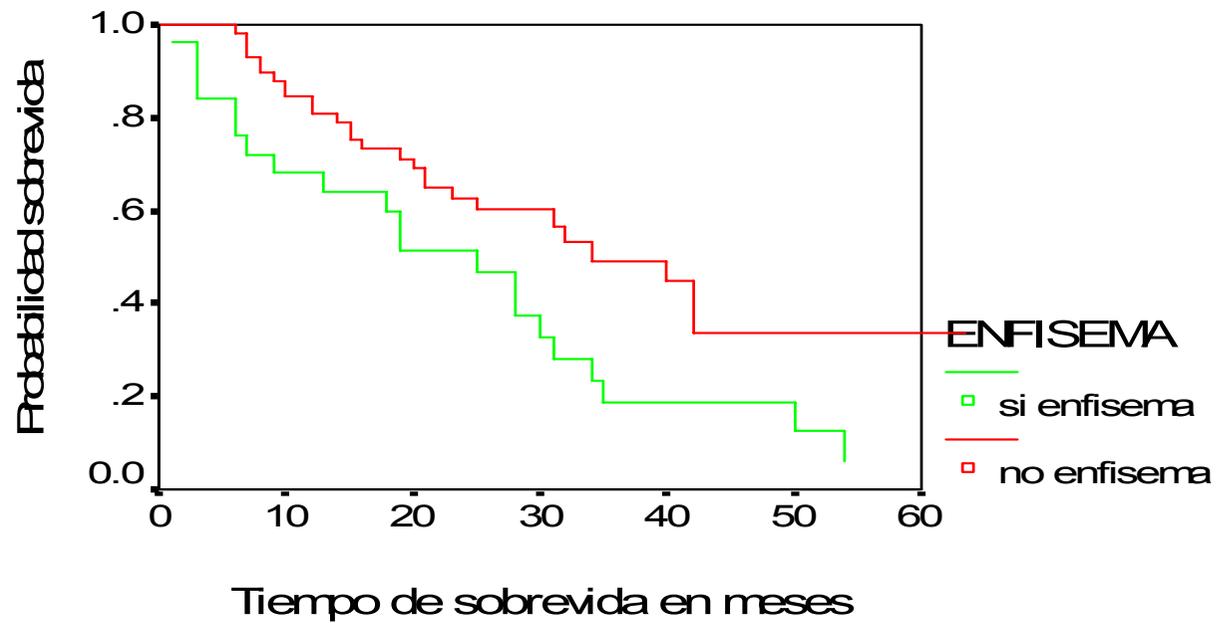
	FP	CPFE	P
Grado de fibrosis TCAR	1.5±0.38 %	1.70±0.35%	≤ 0.011

**TABLA 10:** Comparación de 61 casos de fumadores entre FP +  
Tabaquismo vs. CPFE + Tabaquismo.

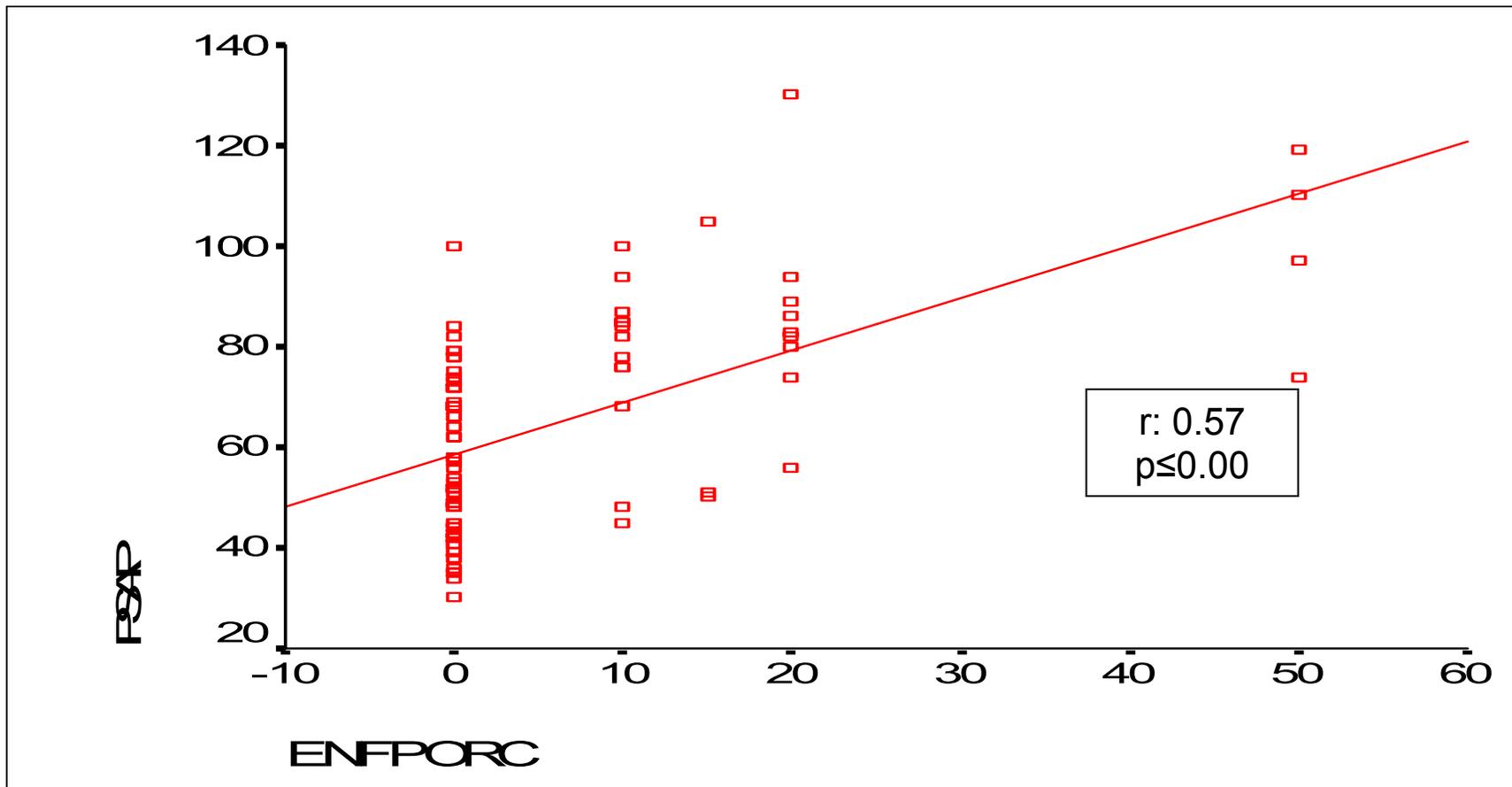
	FP + Tabaquismo	CPFE + Tabaquismo	P
N	37(60%)	24 (77%)	NS
Edad	62±9	66±7 a	NS
Tiempo de evolución	26±21 meses	32±29 meses	NS
IT	13±19 paq/año mediana 28	15±17 paq/año mediana 34	NS
CVF	58±18 %	64±15 %	NS
VEF1	68±19 %	71±15 %	NS
VEF1/FVC	95±7 %	89±8 %	NS
FEF 25-75%	71±35 %	95±43%	≤0.007
PaO2	51±9 mmHg	49±9 mmHg	NS
Sat. Reposo	86±8 %	83±13%	NS
Sat. Ejercicio	74±8 %	68±10%	≤0.017
PSAP	56±15 %	84±22 mmHg	≤0.000
Macrófagos	78±13 %	83±10%	NS
Linfos	17±13 %	13±9%	NS
Neutrofilos	3±4 %	2±3%	NS
Eosinofilos	2±3 %	2±2%	NS

**Grafica 1.-** Sobrevida de los pacientes con FP en comparación con los de CPFE, con una  $P \leq 0.019$ , HR 1.99 con un IC 95% de 1.12 a 3.53.

## Comparación de sobrevida entre FPI vs CPFE

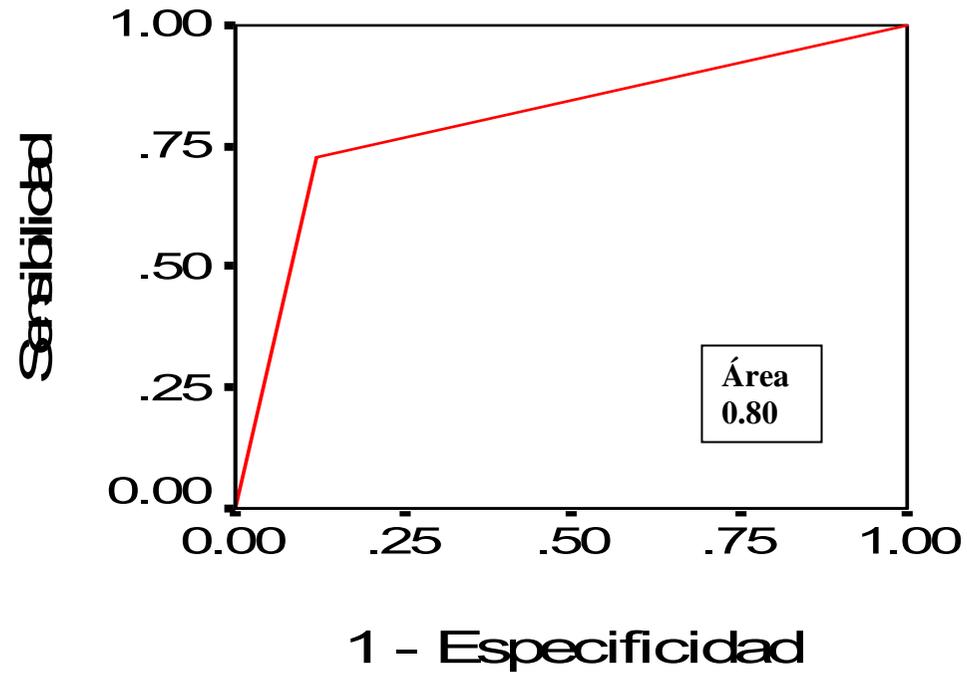


**Grafica 2.-** Correlación entre el porcentaje de fibrosis en relación con presión sistólica de la arteria pulmonar.



# Curva Roc PSAP

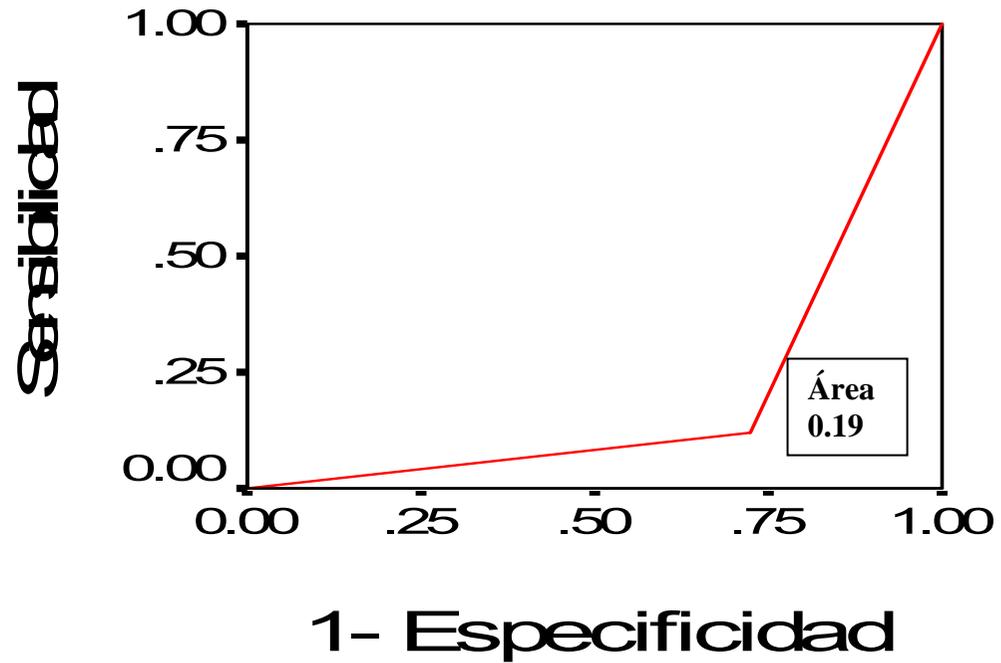
> 75 mmHg con Enfisema



Grafica 3

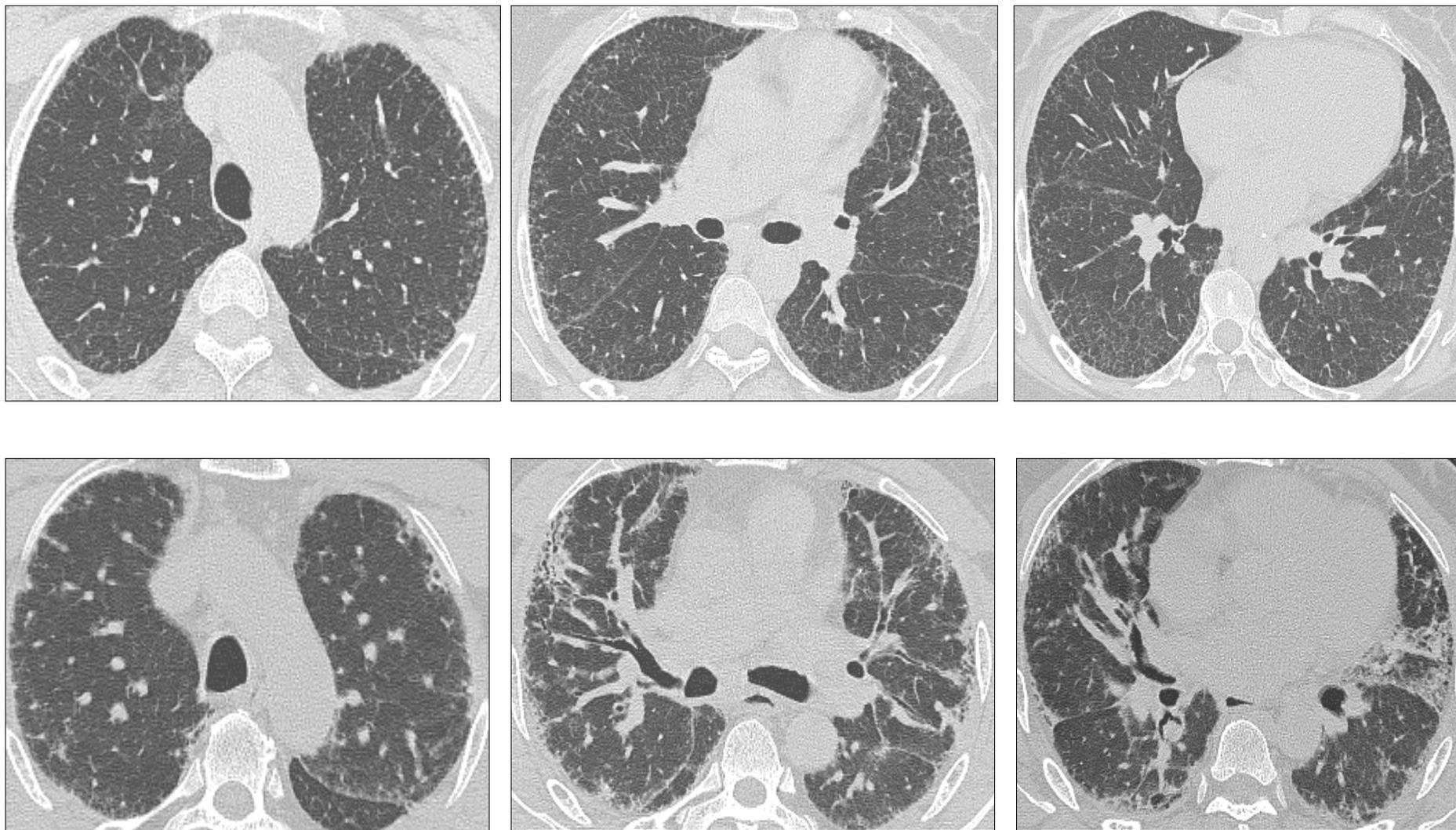
# Curva Roc PSAP

> 75 mmHg sin Enfisema

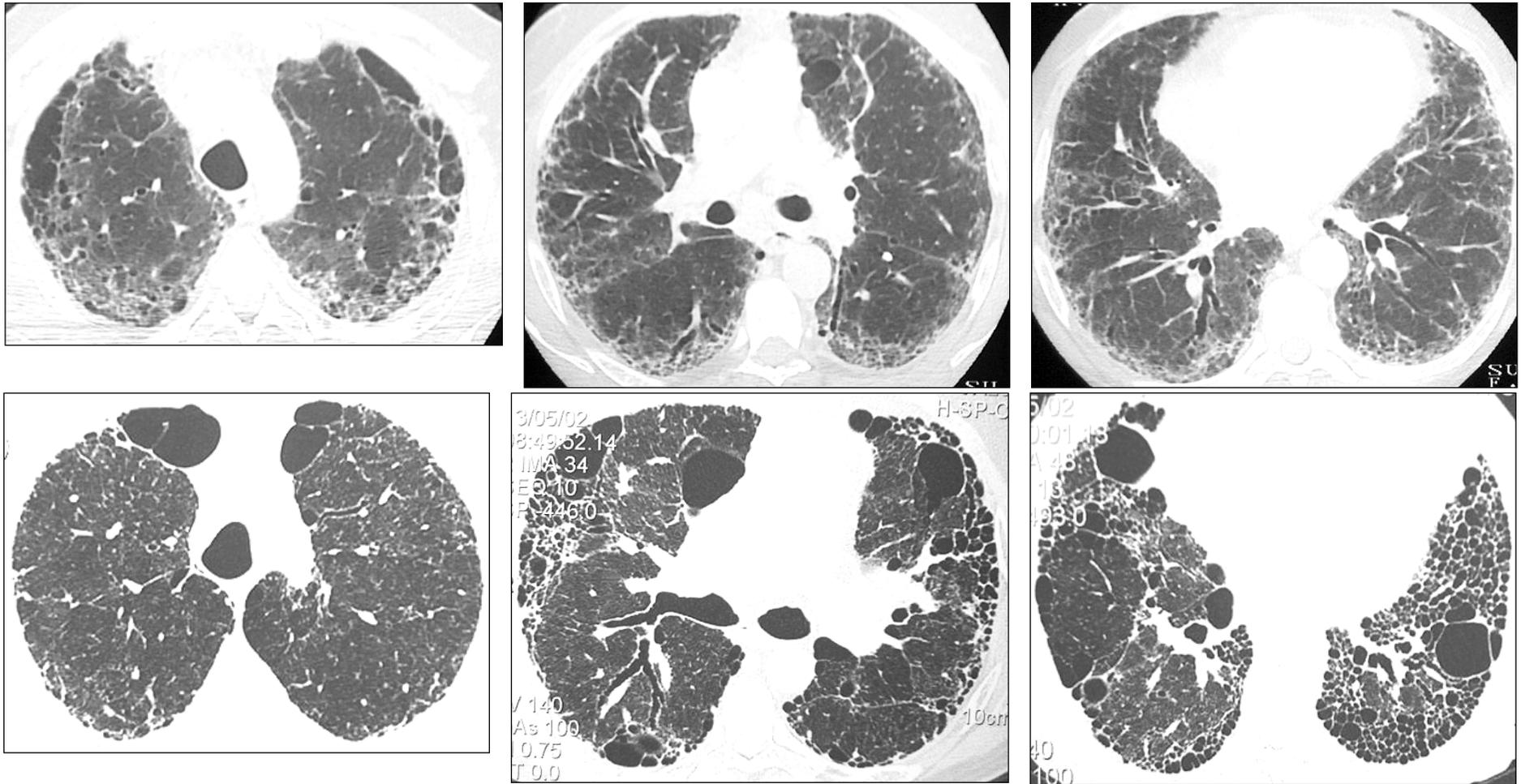


Grafica 4

**Imagen 1.-** Lesiones reticulares y en “panal de abeja” en pacientes con FPI



**Imagen 2.-** FPI asociada a enfisema, el cual se ve principalmente en los lóbulos superiores, mientras que las lesiones de fibrosis se observan en los lóbulos inferiores





## Bibliografia

- 1) Selman M. The spectrum of smoking related interstitial lung disorders: the never ending story of smoke and disease. *Chest* 2003; 124 (4): 1185-87
- 2) Myers J, Veal C, Shin M. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: clinicopathological study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-884
- 3) Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990; 84: 365-369
- 4) Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 1993;60: 354-358
- 5) Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997; 52: 998-1002
- 6) Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Dritton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 374: 284-9
- 7) Baumgartner K, Samet J, Stidley C, Colby T, Waldron J. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-248
- 8) American thoracic society / European respiratory society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
- 9) Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Diseases Characterized primarily by reticular opacities, High Resolution CT of the lung. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

- 10) Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF and the GERM"O"P. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J 2005; 26: 586-593
  
- 11) Talmadge E. King, Janet A. Tooze.-Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis.- Am.J. Respir Critical Care.- 2001.-Vol: 164 pp 1171-1181
  
- 12) Kazerooni E, Martinez F, Flint A, et al. 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