



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SERVICIO DE PATOLOGÍA

**ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LA FIBROSIS
INTERSTICIAL PULMONAR Y LA CORRELACIÓN CON LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR OBTENIDA
MEDIANTE CATETERISMO CARDIACO Y APLICANDO
CRITERIOS MORFOLÓGICOS EN CORTE HISTOLÓGICO.**

TÉSIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL
TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. DULCE MARÍA DE JESÚS MACIAS DÍAZ





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. JUAN SORIANO ROSAS
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

DRA. VIRGINIA NOVELO RETANA
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

DR. AVISSAI ALCÁNTARA VÁZQUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

DRA. VIRGILIA SOTO ABRAHAM
COASESOR DE TESIS
HOSPITAL GNERAL DE MÉXICO O.D.

ÍNDICE

	PAG
i Abreviaturas	3
ii Índice de tablas	4
iii Índice de figuras	5
iv Resumen	6
1. ANTECEDENTES	7
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4. HIPÓTESIS	16
5. OBJETIVO	17
6. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO	18
6.1 Diseño del estudio	18
6.2 Universo de trabajo	18
6.3 Descripción de las variables	18
6.4.1 Selección de la muestra	18
6.4.2 Criterios de selección	18
6.5 Procedimientos	18
6.5.1 Histopatología y morfometría	19
6.6 Consideraciones éticas	20
6.7 Análisis estadísticos	20
7. RESULTADOS	21
8. DISCUSIÓN	25
9. CONCLUSIÓN	27
10. BIBLIOGRAFÍA	28

i. ABREVIATURAS

AAE: Alveolitis alérgica extrínseca.

BR/EPI: Bronquiolitis respiratoria/enfermedad pulmonar intersticial.

CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática.

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

IFN-8: Interferón 8.

IL-3: Interleucina 3.

LBA: Lavado bronquiolo-alveolar.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

LLM: Linfangioleiomiomatosis.

NCO: Neumopatía criptogénica organizada.

NIA: Neumopatía intersticial aguda.

NID: Neumopatía intersticial descamativa.

NIE: Neumopatía intersticial eosinofílica.

NII: Neumopatía intersticial idiopática.

NIL: Neumopatía intersticial linfocítica.

NINE: Neumopatía intersticial no específica.

PAS: Ácido peryódico de Schiff.

PDFG: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TCD4: Linfocitos T de activación.

TCD8: Linfocitos T citotóxicos.

TEP: Tromboembolia pulmonar

TGF- β 1: Factor transformador del crecimiento β 1

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

WHO: "World Health Organization".

ii. ÍNDICE DE TABLAS

	PAG
Tabla No. 1 Grado de restricción respiratoria según la capacidad vital forzada	11
Tabla No. 2 Clasificación de Heath y Edwards para HAP	13
Tabla No. 3. Grados de HAP por medio de cateterismo	13

iii. ÍNDICE DE FIGURAS

PAG

Figura No. 1: Fibrosis intersticial pulmonar teñida en azul con tricrómico de Masson (100 aumentos).	18
Figura No. 2: Distribución por diagnóstico histológico y por género de las 92 biopsias pulmonares estudiadas	21
Figura No. 3: A)Fibrosis intersticial predominantemente peribronquial formación de quistes y nódulos fibroblásiticos en NIU. B) Infiltrado inflamatorio intersticial y fibrosis con temporalidad homogénea en NINE.	21
Figura No. 4: Distribución por grado y por neumopatía de la HAP según la escala de Heats y Edwards.	22
Figura No.5: A) HAP IIIB) HAP IV, C)HAP V. (Heats y Edwards).	22
Figura No. 6: Grado de HAP por cateterismo de la arteria pulmonar, en reposo.	23
Figura No.7: Grado de Restricción respiratoria en cada una de las EPID.	23
Figura No. 8: Coeficiente de correlación con el método de Pearson $r= 0.965$ con un nivel de $p= 0.01$ entre el porcentaje de fibrosis intersticial dado por morfometría y el grado de HAP por la clasificación de Heath y Edwards.	24
Figura No. 9: Fibrosis en parches e hipertensión arterial pulmonar en un paciente con NIU.	24

iv. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las neumopatías intersticiales idiopáticas (NII) pueden presentar varias complicaciones, entre éstas hipertensión arterial pulmonar, la cual se presenta mas frecuentemente en pacientes con fibrosis avanzada. Hay parámetros histológicos, y hemodinámicos que cuantifican la hipertensión arterial (HAP), sin embargo la correlación entre éstas, así como la correlación de cada una con la fibrosis pulmonar es incierta.

OBJETIVO: Demostrar si el porcentaje de la fibrosis intersticial pulmonar está relacionado con el grado de la hipertensión arterial pulmonar, dado por cateterismo y por la clasificación histológica de Heath y Edwards, y si existe correlación entre el cateterismo y el grado de HAP.

MATERIAL Y MÉTODOS: este es un estudio descriptivo transversal, en el que se incluyeron todas las biopsias pulmonares de pacientes del servicio de Neumología del Hospital General de México O.D. con diagnóstico de neumopatía intersticial difusa comprendidos en un periodo de 1996 a 2003, a los cuales se les realizó Cateterismo cardiaco derecho. En las biopsias se realizó análisis morfométrico para cuantificación de la fibrosis, además se cuantificó el grado histológico de HAP.

RESULTADOS: La NII mas frecuente fue la NIU. No se observó correlación entre el grado de HAP histológico y el cuantificado por cateterismo, se observo correlación de 0.01 (Pearson) entre la fibrosis intersticial y la HAP por histología.

CONCLUSIONES: Los valores otorgados a los hallazgos histológicos son permanentes y circunscritos a la áreas afectadas, mientras que los encontrados en el cateterismo son dinámicos y comprenden el resultado de todas las resistencias pulmonares, incluyendo las preservadas. Con lo anterior se corrobora como estándar de oro para la valoración de la HAP al cateterismo.

1. ANTECEDENTES

1.1 DEFINICION Y CLASIFICACION

El intersticio pulmonar puede verse afectado por una serie de causas y enfermedades que desencadenan una serie de eventos de daño inflamatorios y de fibrosis. El intersticio incluye el espacio entre las membranas basales endotelial y epitelial, y es el sitio primario de daño en las neumonías intersticiales idiopáticas, sin embargo, estas enfermedades frecuentemente afectan también los espacios aéreos, vías aéreas periféricas y vasos. Estas enfermedades afectan todos los grupos de edades, sin embargo puede apreciarse un número mayor de personas afectadas entre los adulto. Tienen distribución mundial y afectan a ambos sexos, predominando en los hombres en algunas variedades histológicas.

Hamman y Rich en 1945 fueron los primeros en describir 4 casos de fibrosis pulmonar idiopática con *cor pulmonale* y evolución fatal a corto plazo (Error! Reference source not found.), así, durante los siguientes años, a estas enfermedades se les denominaba como Síndrome de Hamman y Rich. Posteriormente Liebow realizó una primera clasificación histológica, él básicamente describió cinco variedades histológicas. Debido a la confusión y al uso de los diferentes términos a veces para una misma entidad, en 2001 se realizó un consenso multidisciplinario entre la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria. Los principales objetivos de dicha reunión fueron estandarizar la clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII), y unificar criterios para el diagnóstico de las mismas (Error! Reference source not found.). Esta clasificación incluye siete entidades clínico-radiológico-patológicas: 1) fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 2) neumonía intersticial no específica (NINE), 3) neumonía organizada criptogénica (NOC), 4) neumonía intersticial aguda (NIA), 5) Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-EIP), 6) neumonía intersticial descamativa (NID) y 7) neumonía intersticial linfoide (NIL).

La nueva clasificación define una serie de **patrones histológicos** que junto con los estudios clínicos radiológicos proveen las bases para un diagnóstico. El término idiopático indica causa desconocida, sin embargo, existen una serie de enfermedades sistémicas, exposición a antígenos u ocupacionales, drogas, etc. que afectan al intersticio pulmonar y desarrollan un patrón histológico indistinguible de las NII (3-15). En nuestro medio es muy frecuente el antecedente de exposición a antígenos aviarios lo cual ocasiona una entidad denominada Neumonitis por

hipersensibilidad o Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE), obviamente por ser de causa conocida no está incluida en la clasificación de las NII, y se debe considerar en el diagnóstico diferencial.

1.2 DESCRIPCION DE LOS PATRONES HISTOLOGICOS

1.2.1 Neumonía Intersticial Usual

Los hallazgos histológicos son destrucción de la arquitectura, fibrosis con “panal de abeja”, focos de fibroblastos diseminados, distribución en parches, afección periférica del acino, las lesiones son heterogéneas donde alternan áreas de pulmón normal, con áreas de inflamación, fibrosis y “panal de abeja”; hay daño subpleural muy importante. La inflamación intersticial es leve o moderada, constituida por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, puede observarse además, hiperplasia de neumocitos tipo II mientras que las zonas fibróticas muestran heterogeneidad temporal con depósito denso de colágena y focos de fibroblastos diseminados. En casos donde se toman dos o más biopsias de sitios diferentes, es factible encontrar otro patrón histológico como el de NINE ^(2,16,17,18).

1.2.2 Neumonía Intersticial No Específica

El patrón incluye un amplio espectro de hallazgos histológicos con grados variables de inflamación en la pared alveolar o fibrosis. El patrón celular consiste en inflamación intersticial crónica leve a moderada, generalmente con linfocitos y algunas células plasmáticas, las lesiones generalmente son en “parches”. El patrón fibrosante consiste de fibrosis intersticial densa o laxa en grados variables y el tejido conectivo es temporalmente homogéneo, hay ausencia de focos de fibroblastos. En algunos casos, la distribución es en parches causando remodelación de la arquitectura pulmonar; en otros, es más difuso con preservación de la arquitectura alveolar, pero el intersticio septal alveolar está engrosado por fibrosis densa. Algunas biopsias pueden mostrar patrones mixtos, celulares y fibrosantes¹⁹⁻²¹⁾.

1.2.3 Neumonía Organizada Criptogénica

El patrón histológico es un proceso en “parches” caracterizado primariamente por neumonía organizada que involucra los ductos alveolares y alvéolos con o sin pólipos intraluminales. El tejido conectivo es de la misma edad y la mayoría de los cambios se centran en las vías aéreas pequeñas, existe infiltrado inflamatorio intersticial leve, metaplasia de neumocitos tipo II, incremento en el número de macrófagos alveolares con citoplasma espumoso, también se puede encontrar una

pequeña cantidad de fibrina en el espacio aéreo y existe preservación relativa de la arquitectura pulmonar (22,23-26).

1.2.4. Neumonía Intersticial Aguda

Las biopsias pulmonares muestran hallazgos histológicos de las fases agudas y de organización del daño alveolar difuso. Típicamente muestran afección difusa aunque puede haber variación en la severidad de los cambios entre diferentes campos histológicos. La fase exudativa muestra edema, membranas hialinas, inflamación intersticial aguda; la fase de organización muestra fibrosis organizada, principalmente dentro de los septos alveolares e hiperplasia de neumocitos tipo II. Los trombos son comunes en las arteriolas pulmonares de pequeño y mediano calibre (27-29).

1.2.5. Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial Pulmonar

En la bronquiolitis respiratoria los cambios son en parches y tienen una distribución bronquiolocéntrica. Los bronquiolos respiratorios, ductos alveolares y los espacios alveolares peribronquiolares contienen acúmulos de macrófagos con pigmento de color café. Los macrófagos intraluminales están acompañados por un infiltrado en parches de linfocitos e histiocitos en la submucosa y peribronquiolar. También puede observarse leve fibrosis peribronquiolar que expande los septos alveolares contiguos con hiperplasia de neumocitos tipo II. Es frecuente encontrar enfisema centrolobulillar (10,30-33).

1.2.6 Neumonía Intersticial Descamativa

El patrón histológico está caracterizado por afección difusa con acúmulos de numerosos macrófagos en los espacios aéreos distales, los septos alveolares se encuentran engrosados por infiltrado inflamatorio de células plasmáticas y algunos eosinófilos además de hiperplasia de neumocitos tipo II y agregados linfoides. Los principales hallazgos que distinguen a la NID de la bronquiolitis respiratoria es que la primera afecta al pulmón de una manera difusa y uniforme y hay ausencia de distribución bronquiolocéntrica. Los macrófagos intraluminales con pigmento café son idénticos en ambos patrones histológicos y también es frecuente encontrar enfisema (30,31,34).

1.2.7 Neumonía Intersticial Linfoide

Se define histológicamente como un denso infiltrado intersticial linfoide asociado a hiperplasia de células tipo II y un leve incremento en el número de macrófagos

alveolares. Los septos alveolares pueden estar extensamente infiltrados en donde resaltan folículos linfoides y algunos con centros germinales, generalmente de distribución en los linfáticos pulmonares. Puede encontrarse distorsión de la arquitectura, incluyendo panal de abeja y granulomas no necrosantes. (2,16,35,36)

1.2.8. Alveolitis Alérgica Extrínseca

La alveolitis en la neumonitis por hipersensibilidad es predominantemente mononuclear y está compuesta de linfocitos, células plasmáticas, monocitos y macrófagos, a menudo se observan células gigantes multinucleadas; en el intersticio donde la lesión es generalmente más prominente, la célula dominante es el linfocito, mientras que en los espacios alveolares la célula más abundante es el macrófago, algunos de tipo espumoso. La presencia de granulomas en la neumonitis inducida por antígeno aviario son pequeños, pobremente diferenciados y poco compactos, también se puede encontrar exudado intraalveolar en las fases tempranas del padecimiento. Existe inflamación y fibrosis peribronquiolar, lo que provoca compresión extrínseca de los bronquiolos y diferentes grados de fibrosis intersticial e intraalveolar se observa en las formas crónicas de la enfermedad; casos muy avanzados, la fibrosis puede ser el rasgo dominante y muy difícil de diferenciar de otras enfermedades fibrosantes del pulmón. (2,9,37-39)

1.3 CUADRO CLINICO

Las neumonías intersticiales se pueden presentar a cualquier edad pero es más frecuente el inicio de los síntomas entre la 3° y 4° décadas de la vida, a excepción de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que se presenta en sujetos mayores de 50 años; en cuanto al sexo, para la BR-EIP y NID predominan los hombres en relación a las mujeres en una relación de 2:1, en NIL y AAE predomina el sexo femenino, mientras que la FPI se presenta más frecuentemente en los hombres, en NINE, NOC y NIA no existe un predominio de sexo. Los pacientes con BR-EIP y con NID tienen una fuerte relación con el tabaquismo, en NOC existe una relación entre no fumadores/ fumadores de 2:1, mientras que los pacientes con FPI, NINE, NIA, NIL y AAE no tienen relación con el tabaco. Es importante el interrogatorio dirigido a buscar antecedentes relacionados con una neumonía intersticial como infecciones virales, exposición a alergenicos, metales pesados, contaminantes, radiaciones, enfermedades del tejido conectivo, uso de algunas drogas principalmente citotóxicas, etc.

El inicio de los síntomas es gradual en la mayoría de los casos con disnea lentamente progresiva la cual puede llevarse desde algunos meses hasta varios

años, una minoría de pacientes con NINE y AAE pueden tener una presentación subaguda y los pacientes con NIA tienen una enfermedad previa sugestiva de infección viral del tracto respiratorio superior, síntomas generales y disnea que progresa rápidamente en algunos días, los pacientes generalmente se presentan con una evolución menor de 3 semanas. Además de la disnea, los pacientes presentan tos, habitualmente seca y difícil de controlar. En la exploración física se puede encontrar incremento en la frecuencia respiratoria, disminución en la amplitud de los movimientos respiratorios, estertores crepitantes de predominio basal, cianosis distal e hipocratismo digital. Desde etapas tempranas se puede auscultar un reforzamiento del 2° ruido en foco pulmonar que traduce datos de hipertensión pulmonar. Algunos los pacientes pueden llegar con datos de descompensación de *Cor Pulmonale*. (1,2,13,16,24,25,27,33,35,40-46)

1.4 ASPECTOS RADIOLOGICOS

La radiografía de tórax es la exploración radiológica inicial aunque puede ser normal a pesar de existir afección intersticial (47). La TAC de tórax, en especial de alta resolución (TACAR) posee gran interés en la valoración diagnóstica y en muchos centros se practica de manera habitual en los pacientes con neumonías intersticiales.

1.5 ASPECTOS FUNCIONALES

En la exploración funcional respiratoria el patrón funcional se caracteriza por un trastorno restrictivo (48). Y para esta se utiliza la capacidad vital forzada (CVF), el grado de restricción respiratoria según este valor se observa en la tabla-1.

Grado de restricción	% del valor predicho
Normal	80-100
Leve	70-79
Moderada	60-69
Importante	50-59
Muy importante	40-49
Severa	< 40

Tabla-1. Grado de restricción respiratoria según la CVF

1.6 DIAGNOSTICO

El diagnóstico final de una enfermedad intersticial debe realizarse en estrecha correlación entre el clínico, el radiólogo y el patólogo. La biopsia transbronquial no es de ayuda en el diagnóstico de la mayoría de las EIP, a excepción de NIA/ DAD (daño alveolar difuso agudo) y ocasionalmente en la NOC. El papel principal de la biopsia transbronquial es para excluir sarcoidosis y ciertas infecciones. En ausencia de contraindicaciones, es aconsejable realizar una biopsia pulmonar a cielo abierto o por toracoscopia en pacientes en los que se sospeche una enfermedad intersticial pulmonar y que no muestre el cuadro clínico y tomográfico clásico de una NIU/FPI. La biopsia debe ser obtenida de más de un lóbulo del pulmón. En resumen, un paciente con EIP debe contar con historia clínica, radiografía de tórax, TACAR, pruebas funcionales respiratorias, gasometría arterial y biopsia pulmonar quirúrgica, además de los estudios necesarios para descartar una enfermedad asociada. (42, 43, 49, 50-55)

1.7 FISOPATOGENIA:

Actualmente se sabe que, sea cual sea, la clase de enfermedad intersticial o su causa específica, la manifestación que suele ser más precoz en la mayoría de las enfermedades intersticiales es una alveolitis. Las células que constituyen la alveolitis son macrófagos, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. La acumulación de leucocitos tiene dos consecuencias: 1) Se alteran y destruyen algunas estructuras alveolares y 2) Se produce liberación de mediadores capaces de lesionar a las células parenquimatosas y estimular la aparición de fibrosis. (56)

Antes se pensaba que la inflamación crónica producía un daño persistente en las células epiteliales y endoteliales, con lo que se activaban las células mesenquimatosas del pulmón. Con esto, se instauró, como tratamiento de las enfermedades intersticiales los antiinflamatorios e inmunosupresores. Experimentos recientes sugieren que la inflamación no es necesaria o tan importante para la progresión de la fibrosis, en su lugar se observan una serie de mediadores profibróticos como el TGF- β 1. Algunas de las células y mediadores que causan y perpetúan la fibrosis son: Miofibroblastos, Factor transformador del crecimiento β (TGF- β 1), Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), IL-13, PDGF, IFN- γ : CXCR4 y CXCL12, Señalización WNT, Anticoagulantes. (57)

1.8 COMPLICACIONES: (58)

Insuficiencia respiratoria que es la causa de muerte en el 40% de los casos, Infecciones respiratorias, Hipertensión arterial pulmonar, presente en 70% de los

pacientes y es la causa de muerte en el 30%. Se pueden presentar también: Carcinoma de pulmón, Tromboembolia pulmonar, Neumotórax y Micetoma.

1.9 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR:

La causa de hipertensión arterial pulmonar es la asociada enfermedades pulmonares y/o hipoxemia, y esta no ha sido lo suficientemente estudiada en pacientes con EPID, por lo que su prevalencia es incierta, hay quienes refieren desde un 30% hasta 70%. (58,59.) Muchas veces se ha relegado como una más de las complicaciones de las EPID. El estándar de oro para la medición de la HAP es el cateterismo, hay quienes proponen el estudio Doppler cardiaco como prueba de tamizaje, este tiene una buena correlación con el cateterismo aunque el valor predictivo positivo es de 52%. También se ha propuesto la medición de la arteria pulmonar por medio de TAC.(14) En cuanto morfología, hay una escala que evalúa parámetros histológicos, esta denominada “de Heats y Edwards” y se observa en la tabla-2. La importancia de detectar la HAP en pacientes con EPID es por que su progresión afecta la tolerancia al ejercicio, calidad de vida y mortalidad, aunque la magnitud es incierta. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la HAP han permitido importantes logros terapéuticos, que van desde el uso de vasodilatadores con mayor selectividad pulmonar, hasta el empleo de drogas con acción antiproliferativa que actúan sobre los fenómenos de la remodelación pulmonar. (60)

TABLA No. 2. CLASIFICACIÓN DE HEATH Y EDWARDS PARA HAP

GRADO	CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS.
Grado 1	Muscularización de arteriolas distales y engrosamiento de la media en las arterias musculares.
Grado 2	Proliferación de la íntima en las pequeñas arterias pulmonares.
Grado 3	Hipertrofia de la media y fibrosis laminar concéntrica de la íntima.
Grado 4	Dilatación arterial y lesiones plexiformes.
Grado 5	Dilatación y fibrosis de la media y la íntima, lesiones plexiformes prominentes, lesiones angiomatoides y hemosiderosis pulmonar.
Grado 6	Arteritis necrosante.

Además del análisis morfológico de la hipertensión, la hipertensión se puede observar y cuantificar por medio del cateterismo, Tabla No. 3. (61).

TABLA No. 3. CLASIFICACIÓN Y GRADOS DEL CATETERISMO

Normal	Hasta 20mm/hg
Leve	21-30 Mm/Hg
Moderada	31-60 Mm/Hg
Grave	>60mm/Hg

2. JUSTIFICACION

En las NII, ya sea en mayor o menor proporción observamos fibrosis, ésta, se da por perpetuación de mediadores profibrolásticos. La principal consecuencia de estos eventos es el decremento de las funciones pulmonares, cuya principal característica es la hipoxemia. La hipoxemia es la principal causa de hipertensión arterial pulmonar crónica, y ésta se observa en el 70 % de los pacientes con NII. Un tratamiento que inhiba a los mediadores profibróticos en conjunto con otros que disminuyan la hipertensión arterial pulmonar, pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes más que el tratamiento antiinflamatorio. En nuestro país se han hechos pocos estudios sobre las NII, por lo que nosotros además de determinar la prevalencia de estas enfermedades y su epidemiología, intentaremos correlacionar el grado de fibrosis por medio de análisis morfométrico con el grado de hipertensión arterial pulmonar, cuantificada por medio de cateterismo y por análisis morfológico de la vasculatura en la biopsia pulmonar.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con NII hay fibrosis, ¿ésta es directamente proporcional a la hipertensión arterial pulmonar?, ¿los parámetros histológicos cuantitativos para la hipertensión pulmonar son reproducibles y se correlacionan adecuadamente con el cateterismo?

4. HIPÓTESIS

Si en los pacientes con NII hay fibrosis, en cuyo menor o mayor grado condiciona hipoxia y esta a su vez produce hipertensión arterial pulmonar, el grado de fibrosis debe ser directamente proporcional al de la hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar puede ser cuantificada por medio del cateterismo y por medio de parámetros morfológicos en el corte histológico, por lo que estos deben correlacionarse adecuadamente.

5. OBJETIVOS

1. Demostrar si el porcentaje de la fibrosis intersticial pulmonar está relacionado con el grado de la hipertensión arterial pulmonar determinado por cateterismo y por la clasificación histológica de Heath y Edwards.
2. Demostrar si hay correlación entre el cateterismo y el grado de HAP determinado por la clasificación morfológica de Heath y Edwards.

6. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio descriptivo transversal.

6.2. UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron a todos las biopsias pulmonares de pacientes del servicio de Neumología del Hospital General de México, O. D, con diagnóstico clínico de neumopatía intersticial difusa, comprendidos en un 1996-2003, a los cuales se les realizó cateterismo cardiaco derecho.

6.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

1. Porcentaje de fibrosis intersticial pulmonar.
2. Grado de hipertensión arterial pulmonar determinada por la clasificación de Heath y Edwards.
3. Grado de hipertensión arterial pulmonar determinado por cateterismo.
4. Tipo morfológico de neumopatía intersticial pulmonar.
5. Grado de restricción pulmonar determinado por la CVF.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

1. Porcentaje de fibrosis intersticial pulmonar: sustitución del intersticio pulmonar por fibroblastos y tejido conectivo. Estos datos fueron valorados con la tinción de tricrómico de Masson porque ésta tiñe al tejido conectivo de color azul (**Figura No. 1**). Se digitalizó el tejido y se midió en porcentajes fibrosis intersticial pulmonar a través de un analizador de imágenes. El resultado se obtuvo del porcentaje de superficie afectada en 10 campos no cruzados a 100 aumentos (10x).

Escala de medición: Cuantitativa de razón (porcentaje de superficie afectada).

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

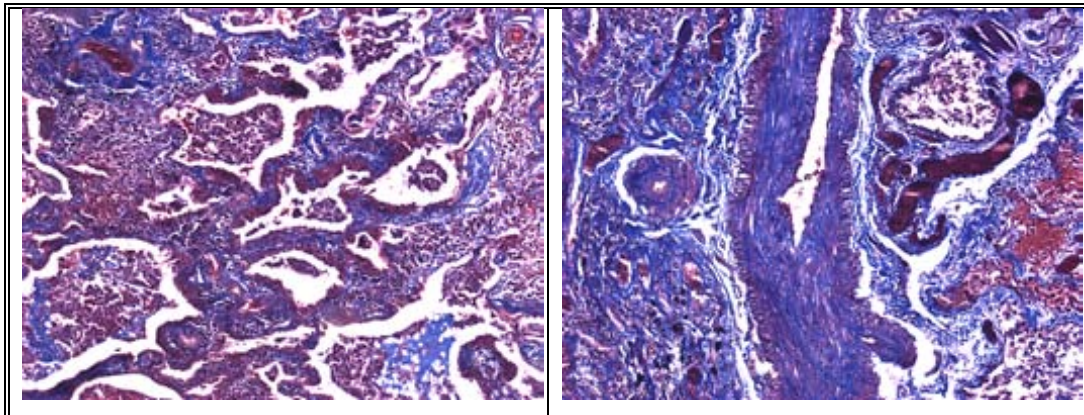


Figura No. 1: Fibrosis intersticial pulmonar teñida en azul con tricrómico de Masson (100 aumentos).

Se incluyeron en el estudio los tejidos obtenidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos, hasta completar el tamaño de la muestra.

6.4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se buscó en la base de datos del servicio de neumología a los pacientes a quienes se les diagnosticó con alguna EPID y los cuales además contaban con biopsia pulmonar y con estudio de cateterismo cardíaco para evaluar hipertensión arterial pulmonar.

6.5. PROCEDIMIENTOS

Se obtuvieron las laminillas de los casos seleccionados, las cuales ya contaban con tinción de tricrómico de Masson. Posteriormente se analizaron para evaluar el grado de hipertensión arterial utilizando los criterios de Heats y Edwards, y se realizó análisis morfométrico para la gradificación de la hipertensión arterial.

6.5.1. HISTOPATOLOGÍA Y MORFOMETRÍA

El diagnóstico de fibrosis, se realizó en presencia de fibrosis difusa o en parches. La cantidad de fibrosis fue inicialmente evaluada usando un método semicuantitativo con diferentes grados (grado 0: 1-9%, grado I: 10-24%, grado II: 25-40%, grado III: >40% del tejido cortical). Para determinar la certeza de esta evaluación semicuantitativa, la cantidad de fibrosis se cuantificó utilizando morfometría. Este método se basó en el análisis computarizado de imágenes. En concreto, para cada biopsia se tomaron 10 campos no cruzados de intersticio pulmonar a 400 aumentos, utilizando un microscopio de campo claro (Olympus BX51, objetivo 40X y oculares 10X) se estudió el 100 % de la corteza de cada muestra y cada campo se capturó con una cámara digital (CoolSnap-Plus). Cada imagen fue procesada en una computadora usando Image-Pro-Plus, versión 5.0, un software procesador de imagen (Image-Pro INC, Media Cybernetics). Utilizando la capacidad de reconocimiento de color en este software y la especificidad hacia el azul verdoso de la colágena en los cortes teñidos con tricrómico de Mallory se seleccionaron las áreas de fibrosis. Después de esta selección, las áreas de fibrosis fueron cuantificadas (con unidades pixel) usando el software del analizador de imágenes. Para cada campo la cantidad de fibrosis fue expresada en una fracción de área

túbulo-intersticial (un área de fibrosis podía abarcar un campo). Finalmente, para cada biopsia la cantidad de fibrosis cortical se obtuvo por los resultados de 10 campos, expresado en porcentaje.

6.6. CONSIDERACIONES ETICAS

La realización del estudio no significó algún riesgo para el paciente, ya que no se efectuaron procedimientos adicionales o diferentes a los recomendados para pacientes con neumopatía intersticial.

6.7. ANALISIS ESTADÍSTICOS

Se expresaron las variables cuantitativas continuas en promedio, como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. Se utilizó tanto el programa de Excel para el análisis estadístico, SPPSS versión 10 para Windows y el programa GraphPad Prism 3.02, para la realización de figuras.

7. RESULTADOS

Se revisaron en total 92 biopsias pulmonares de pacientes del servicio de Neumología del Hospital General de México, con el diagnóstico clínico de enfermedad intersticial difusa. De éstas el diagnóstico histológico más frecuente fue la NIU (48%) y en orden decreciente se encontraron respectivamente: AAE (8%), NINE (7%), Neumopatía intersticial secundaria (4%), Bronquiectasias (3%), Neumonitis crónica (0.9%) y Neumonitis organizada (0.9%). El número exacto de casos de cada enfermedad y la distribución por sexos se observa en la **Figura No. 2**.

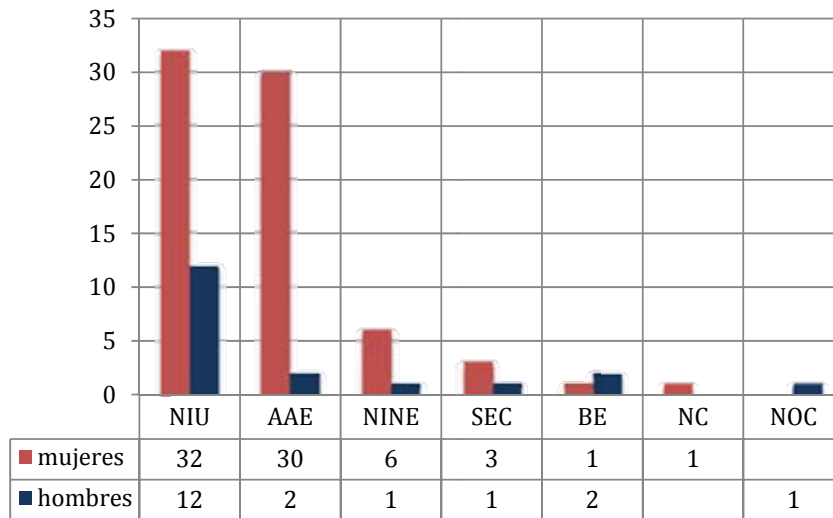


Figura No. 2: Distribución por diagnóstico histológico y por género de las 92 biopsias pulmonares estudiadas.

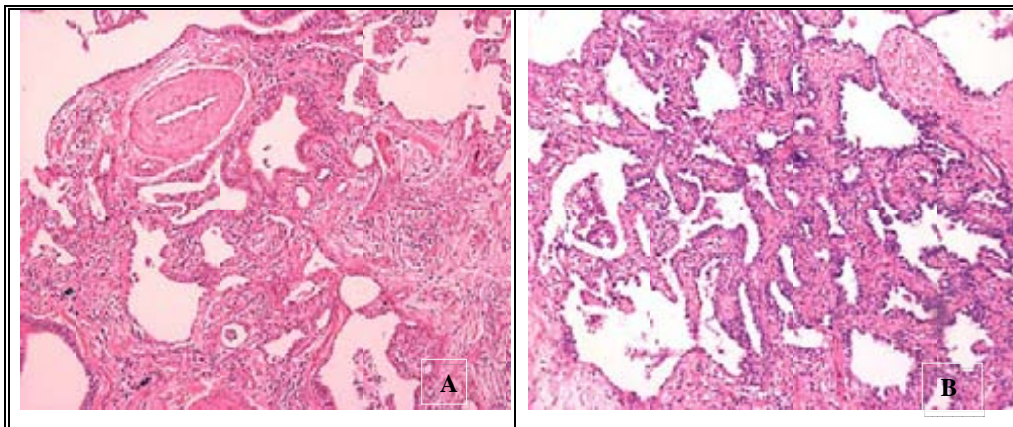


Figura No. 3: A) fibrosis intersticial predominantemente peribronquial formación de quistes y nódulos fibroblásticos en NIU. B) Infiltrado inflamatorio intersticial y fibrosis con temporalidad homogénea en NINE.

La edad promedio en las NIU fue de 55.5 años (DE ± 9.96), en la AAE de 45.8 años (DE ± 10.08) y de la NINE 46.7 años (DE ± 15.78).

En el 100% de las biopsias se observaron lesiones vasculares correspondientes a HAP, la lesión mas frecuentemente fue la hipertrofia de la media y la fibrosis concéntrica de la íntima, que corresponde al grado III según la escala de Heats y Edwards. En ningún caso se observó arteritis necrosante (grado VI). La distribución por EPID se observa en la figura No. 3.

Figura No.4:Distribución por grado y por neumopatía de la HAP según la escala de Heats y Edwards.

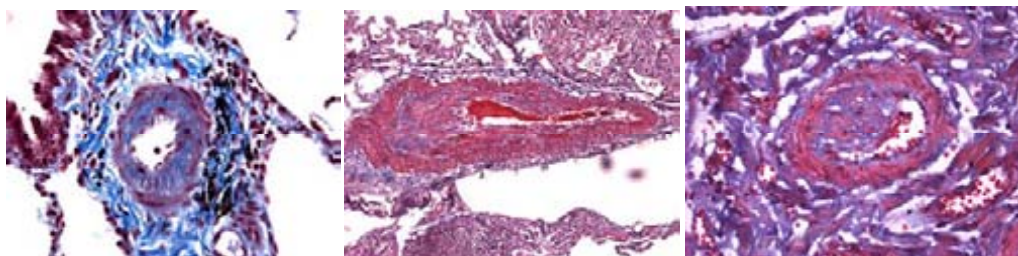


Figura No.5: A) HAP III B) HAP IV, C) HAP V. (Heats y Edwards).

En los estudios de cateterismo en reposo muestran que hay HAP en el 67.5% de los pacientes con EPID, que a su vez es leve en un 44%, moderada en 51.9% y severa en 3.8%. LA distribución según la NII específica se observa en la figura No. 4.

No hubo correlación entre los valores obtenidos por cateterismo y los obtenidos según la escala de Heats y Edwards.

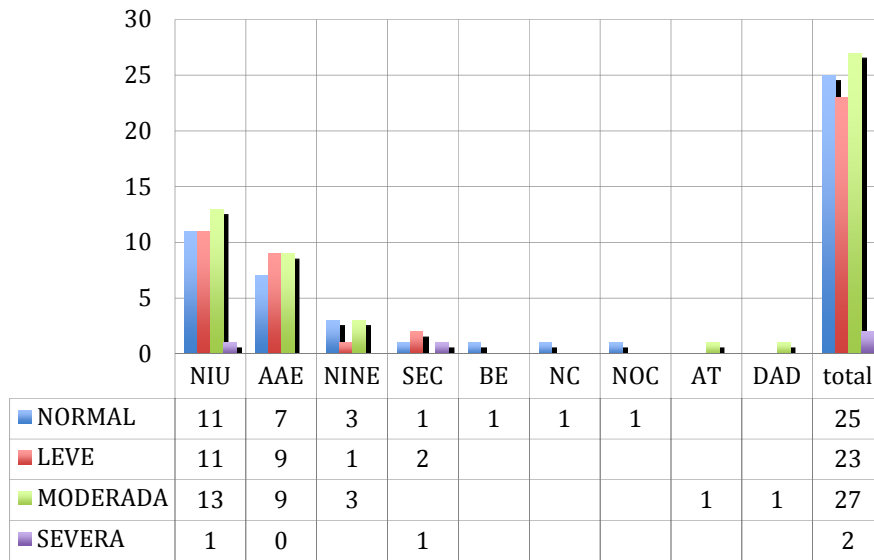


Figura No.6. Grado de HAP, por cateterismo de la arteria pulmonar, en reposo.

La restricción respiratoria (según la capacidad vital) se observa en menor o mayor magnitud en el 100% de los pacientes, de las cuales 31.3% es severa, 28.9% muy importante, 26.5 %importante, 9.6 % moderada y 3.6 % leve. La distribución según la NII se observa en la figura No.5.

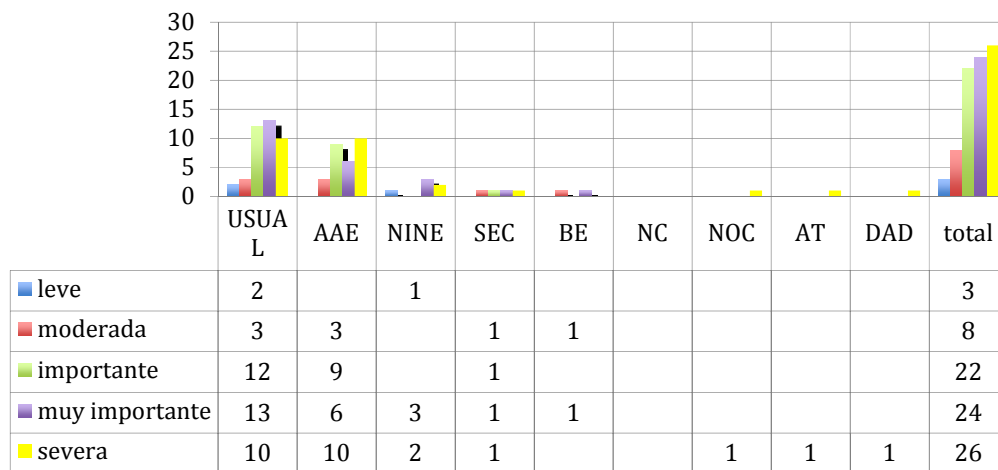


Figura No.7:Grado de Restricción respiratoria en cada una de las EPID.

A continuación mostramos la correlación observada entre la fibrosis intersticial obtenida por análisis morfométrico y la Hipertensión arterial según la escala de Heat y Edwards. Analizada con el método de Pearson. Esta es casi perfecta.

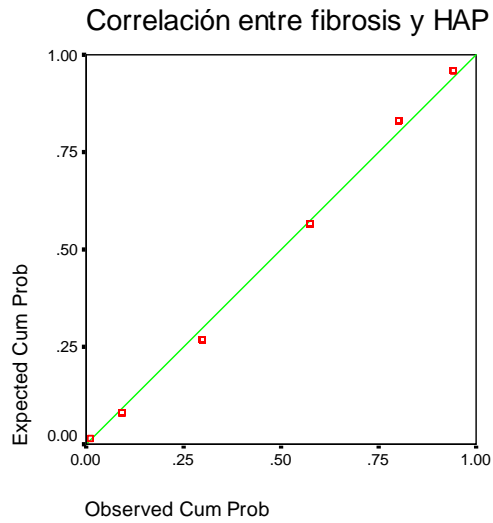


Figura No 8. Coeficiente de correlación con el método de Pearson $r = 0.965$ con un nivel de $p = 0.01$ entre el porcentaje de fibrosis intersticial dado por morfometría y el grado de HAP por la clasificación de Heath y Edward.

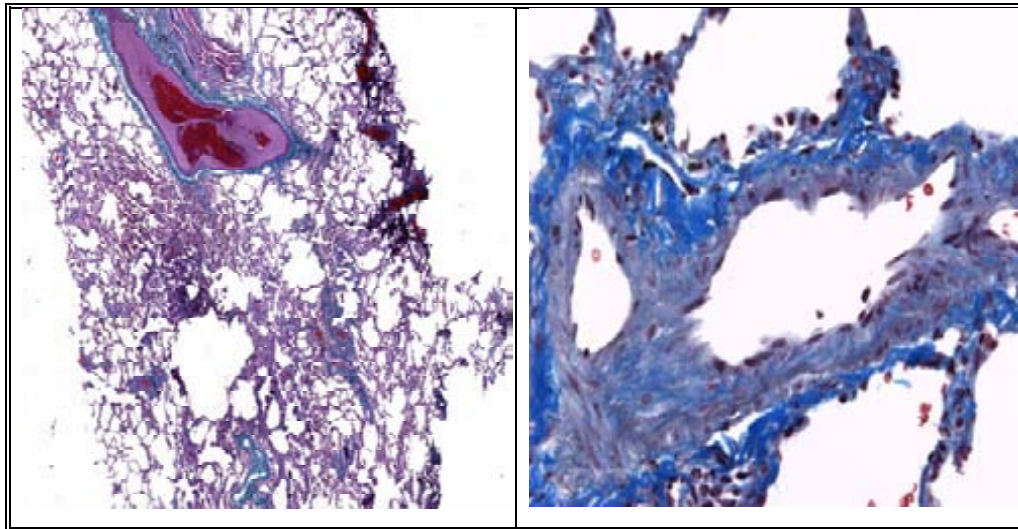


Figura No. 9: Fibrosis en parches e hipertensión arterial pulmonar en un paciente con NIU.

8. DISCUSIÓN

Al igual que en otras series realizadas, en la nuestra se observa que la NII más frecuente es la NIU, sin embargo muchos de los casos, sobretodo los más antiguos, no contaban con antecedentes de contacto con aves ni se habían realizado pruebas serológicas de precipitinas aviarias, por lo que probablemente correspondían a AAE en fase crónica y de larga duración. La relación hombre:mujer fue de 19:37, lo cual es desproporcionado en comparación con la literatura, en donde se informa predominio en hombres, sobretodo en el caso de la NIU.^(2,48,57,62)

Se observó HAP en un 67% de los pacientes, a diferencia de otras series realizadas en Uruguay y EEUU que informan 20 a 40%^(59,63). Esto probablemente se debe a que los pacientes recibidos en nuestro hospital son diagnosticados y referidos en etapas muy avanzadas de la enfermedad.

Es muy importante resaltar que la medición de la HAP por medio de cateterismo no es concordante con la hecha según la escala de Heats y Edwards, ni con el grado de fibrosis por análisis morfométrico. Como causa podemos citar lo siguiente: las biopsias sólo muestran un pequeño porcentaje del tejido pulmonar, que son las afectadas, las NII más frecuentes son la NIU y la AAE, ambas tienen un patrón en parches y además en las áreas afectadas se observa mucho más fibrosis que en resto de las NII. Con esto queremos puntualizar que la cuantificación de la HAP por histología es una variable fija que refleja la vasculatura de un área circunscrita, en cambio en el cateterismo se refleja la suma de todas las resistencias pulmonares, incluyendo las áreas no afectadas, además es un fenómeno dinámico que cambia, ya que un valor se observa en el reposo y otros según la actividad física o ejercicio. Recientemente Colombi M. Y cols., informaron que en un estudio de 26 pulmones de pacientes sometidos a trasplantes por fibrosis intersticial, se observó que las áreas afectadas y las preservadas presentan diferentes lesiones vasculares, en las afectadas se observa fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media en arterias muscularizadas y fibrosis de la íntima en las venas de pequeño calibre.⁽⁵⁹⁾

La restricción respiratoria, fue en mayor frecuencia severa, a diferencia de la HAP que fue predominantemente grado III/VI por histología y moderada por cateterismo. Esto también refleja que no hay una correlación entre la HAP y la capacidad vital, lo cual ya ha sido anteriormente señalado por otros investigadores. Se refiere que

mas que la capacidad vital, la disminución en la difusión de CO₂ (DLCO%) se relaciona HAP. ⁽⁵⁹⁾

Los hallazgos histológicos fueron similares al los reportados en otros estudios, esto es hipertrofia de la media, fibrosis subíntima, y muscularización de arteriolas. ^(59,60)

En donde si hay una correlación casi perfecta, es en la fibrosis obtenida por análisis morfométrico y el grado de HAP según parámetros de Heats y Edwards, esto, refleja que los mecanismos inflamatorios y profibróticos, involucran en igual proporción tanto al intersticio como a los vasos sanguíneos del área afectada.

9. CONCLUSIÓN

Los pacientes con EPID, tienen varias complicaciones, una de esta es la HAP, estudios sobre esta indican que es un factor de mal pronóstico en estos pacientes. En este estudio se busco la correlación entre la cuantificación de la HAP por medio de parámetros histológicos y cateterismo así como su correlación con la fibrosis observada en las biopsias. No hubo correlación entre el grado de HAP obtenidos por histología y por cateterismo, y si la hay entre HAP por histología y el grado de fibrosis por morfometría; tampoco se observo correlación entre el grado de restricción pulmonar y los 3 parámetros antes citados. Esto es por que los valores otorgados a los hallazgos histológicos son permanentes y circunscritos a las áreas afectadas, mientras que los encontrados en el cateterismo son dinámicos y comprenden el resultado de todas las resistencias pulmonares, incluyendo las preservadas. Con lo anterior se corrobora como estándar de oro para la valoración de HAP el cateterismo, sin embargo este debe realizarse tanto en reposo como en ejercicio. Y a todos los pacientes con EPID crónica se les debe buscar intencionadamente HAP y modificar su tratamiento en base a esto. Además se necesitan nuevas investigaciones sobre el efecto de la remodelación vascular en las áreas preservadas y terapéutica efectiva para este padecimiento.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Hamman L., Rich. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bull Johns Hopkins Hosp 1944; 74:177
- 2) Anonymous. 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
- 3) Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:743-747
- 4) Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis?. A case-control study of environmental exposure to dust. Br Med J 1990; 301:1015-1017
- 5) Hubbard R, Lewis S, Richards K, Jhonston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. Lancet 1996; 347:284-289
- 6) Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Muller NL. Can CT distinguish Hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? Am J Roentgenol 1995; 165:807-811
- 7) Padley SP, Pdhani AR, Nicholson A, Hansell DM. Pulmonary Sarcoidosis mimicking cryptogenic fibrosing alveolitis on CT. Clin Radiol 1996; 51:807-810
- 8) Sattler F, Nichols L, Hirano L, Hiti A, Hofman F, Hughlett C, Zeng L, Boylen CT, Koss M. Nonspecific interstitial pneumonitis mimicking Pneumocystis carinii pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:912-917
- 9) Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. Am J Surg Pathol 1988; 12:514-518

- 10) Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-758
- 11) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:770-777
- 12) Kradin RL, Young RH, Kradin LA, Mark EJ. Immunoblastic lymphoma arising in chronic lymphoid hyperplasia of the pulmonary interstitium. *Cancer* 1982; 50:1339-1343
- 13) Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, Harrison EG Jr. Pulmonary manifestations of Sjögren s Syndrome. *Chest* 1976; 70:354-361
- 14) Yood RA, Steigman DM, Gill LR. Lymphocytic interstitial oneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4:161-163
- 15) Grieco MH, Chinoy-Acharya P. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency síndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:952-955
- 16) Liebow A.A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Repir Res* 1975; 8:1
- 17) Scadding JG. Fibrosing alveolitis. *Br Med J* 1964; 2:68
- 18) Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315
- 19) Katzanstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136-147
- 20) Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1286-1293

- 21) Travis WD, Matsui K, Moss JE, 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
- 22) Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:152-158
- 23) Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 207:382-394
- 24) King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102:8S-13S
- 25) Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102:715-719
- 26) Dina R, Sheppard MN. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993; 23:541-545
- 27) Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:256-267
- 28) Olson J, Colby TV, Elliot CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1538-1548
- 29) Tomashefski JFJ. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11:593-619
- 30) Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process. *Am J Roentgenol* 1999; 173:1617-1622

- 31) Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1373-1380
- 32) King TE Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14:693-698
- 33) Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:880-884
- 34) Gaensler EA, Goff AM, Prowse CM. Desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1966; 274:113-128
- 35) Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Lazarus AA, Wehunt WD. Lymphoid interstitial pneumonitis: clinicopathologic and immunopathologic findings in 18 patients. *Pathology* 1987; 19:178-185
- 36) Strimlan CV, Rosenow EC, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978; 88:616-621
- 37) Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VJ, Crystal RG. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983; 110:275-289
- 38) Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DE. The pulmonary pathology of farmer s lung disease. *Chest* 1982; 81:142-145
- 39) Seal RME, Hapke EJ, Thomas GO, Meed JC, Hayes M. The pathology of acute and chronic stages of farmer s lung. *Thorax* 1968; 23:469-489
- 40) Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35:171-180
- 41) Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial

management. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1997; 52:38-44

- 42) Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116:1168-1174
- 43) King TE Jr, Costabel U, Cordier JF, doPico GA, du Bois RM, Lynch D, Lynch JP III, Myers JL, Panos RJ, Raghu G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis; diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit care Med* 2000; 161:646-664
- 44) Kanematsu T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S, Izumi T. Clubbing of the fingers and smooth-muscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994; 105:339-342
- 45) Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96:999-1004
- 46) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298:801-809
- 47) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298:934-939
- 48) Fukuoka J, Leslie K.O. 7: Chronic diffuse lung diseases. *Practical Pulmonary Pathology* by Leslie/Wick. Primera edición, Ed. Churcill Livingstone, 2005: 181-257.
- 49) Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, Lynch JP III. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108:109-115

- 50) Martinet Y, Haslam PL, Turner-Warwick M. Clinical significance of circulating immune complexes in "lone" cryptogenic fibrosing alveolitis and those with associated connective tissue disorders. *Clin Allergy* 1984; 14:491-497
- 51) LewisRJ, Caccavale RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 182:337-342
- 52) Shah SS, Tsang V, Goldstraw P. Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *Respiration* 1992; 59:243-246
- 53) Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205:229-234
- 54) Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, Waldron J, Colby T, Muller NL, Lynch D, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:193-196
- 55) Anonymous. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:S169-S202
- 56) Hussain A. Kumar V., Chapter 15: The Lung. *Cotran and Robins. Pathologic Basis of Diseases. 7th edición. Elseviere 2004: 711-773.*
- 57) Scotton C and Chambers R. Molecular targets in pulmonary fibrosis. *Chest* 132; 4, October 2007.pp 1311-1320.
- 58) Xaubet A., Ancochea A., Blanquer R.y cols. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003;39(12):580-600 599

- 59) Colombat M, Mal H, Groussard y cols. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. Hum Pathol 2007; 38:0-65.
- 60) Curbelo P, Meerovich E., Allieti C, Torres V. Hipertensión arterial en la neumopatías intersticiales difusas. Ev Inst Nal Enf Resps Mex 2004;vol 17: S83-S95.
- 61) William D Travis. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract: Drug and radiation reactions. Editorial Advisory board 2001. pag. 321-350.
- 62) Demetds M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinanlung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J 2001;18 :2S-16S.
- 63) Patel N.M, Lederer, D.J,Borezuc A, Kacut S. Pulmonary Hipertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2007 132:998-1006