



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**“COMPARACIÓN DE ÍNDICES DE PRONÓSTICO ENTRE
PACIENTES CON SÍNDROME COMBINADO, FIBROSIS
PULMONAR IDIOPÁTICA Y ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE SUB-ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA.

P R E S E N T A

DR. NICOLAS EDUARDO GUZMAN BOUILLOUD

TUTOR DE TESIS:

DRA. CLAUDIA ISABEL ARIADNA VARGAS DOMINGUEZ.



MEXICO, D.F.

AGOSTO, 2015



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.

MEXICO, DISTRITO FEDERAL, OCTUBRE DE 2015
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

TESIS DE POSGRADO.

“Comparación de índices de pronóstico en pacientes con síndrome combinado, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica”

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza y Profesor titular de la
Especialidad de Neumología. Instituto
Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza,
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dra. María del Carmen Cano Salas

Jefa del Departamento de Formación de
Posgrado, Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, “Ismael Cosío Villegas”

Dra. Claudia I. A. Vargas Domínguez

Médico neumólogo, adscrito a la Unidad de
Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, “Ismael Cosío Villegas”. Tutor de tesis.

Dr. Nicolás Eduardo Guzmán Bouilloud.

Residente de 4to año del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria “Ismael Cosío Villegas”
Tesista.

AGRADECIMIENTOS

Después de más de 13 años de estudios, habiendo pasado por dos universidades, múltiples hospitales, entre los cuales 2 de ellos fueron prácticamente mi segundo hogar, incontables horas de trabajo, de estudio, de desvelos, de buenos y malos momentos, y con una gran cantidad de nuevos conocimientos, tanto científicos, como generales y filosóficos, así como de nuevas amistades, se culmina esta etapa, la cual sin duda alguna no fue fácil, y no hubiera podido terminar sin el apoyo de aquellos que estuvieron a mi lado durante el camino, y por ello estaré siempre agradecido.

A Dios, Por darme la fuerza de seguir adelante, y por enviarme luz en tiempos de obscuridad.

A Claudia, "Piñeira", porque desde hace más de 4 años ya no doy un paso solo, por estar a mi lado en las buenas y en las malas, por enseñarme a luchar y a ver que siempre hay una luz al final del túnel, por aguantarme en mis peores momentos y disfrutar los mejores, por permitirme compartir todo el amor y cariño que se le puede dar a una persona, por ser mi esposa, mi compañera, mi mejor amiga.

A mis padres, Martine y Jaime, por haberme acompañado en este largo camino, por su apoyo incondicional, por sus consejos, por su amor, por siempre estar ahí.

A mis abuelos, Claudine y Edmond, por siempre estar ahí para mí, por sus incontables enseñanzas y buenos consejos.

A mi hermanos, Patricio, Jerónimo, Jaime, Isabel y Sophia, por todo su apoyo.

A Paola Carmona, por su apoyo incondicional, por sus buenos consejos, por toda su ayuda.

A mis compañeros y amigos del INER, en especial Berenice López, Adelita Díaz, Marcel Chavarría, Sergio Monraz, Andrés González.

A mi tutora, Dra. Claudia Vargas Domínguez, por haber creído en mí, por su paciencia, y tenacidad, por su ayuda para cumplir esta meta.

Al INER, por haberme permitido continuar con mi formación como médico.

A los pacientes, el mejor libro que un médico puede tener, por depositar su confianza en mí como médico, y permitirme aprender a través de ellos.

"El éxito siempre ha sido fácil de medir, es la distancia entre el punto de partida de una persona y su mayor logro".

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO.

1.1. Síntesis del proyecto.

1.2. Marco de referencia

a. Introducción.

b. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

c. Fibrosis Pulmonar Idiopática.

d. Síndrome Combinado.

e. Interacción cardiopulmonar e hipertensión pulmonar.

f. Pruebas de función respiratoria e índices de pronóstico

1.3. Pregunta de investigación.

1.4. Justificación.

1.5. Objetivos.

1.6. Hipótesis.

2. DISEÑO.

2.1. Tipo de investigación.

2.2. Tipo de estudio.

3. GRUPOS DE ESTUDIO.

3.1. Lugar y duración del reclutamiento de pacientes.

3.1.1. Universo, unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra.

3.1.2. Variables del estudio.

3.1.3. Criterios de inclusión y exclusión.

4. RECOLECCIÓN DE DATOS.

5. METODOLOGÍA, ANÁLISIS DE DATOS Y MÉTODOS MATEMÁTICOS.

5.1. Consideraciones éticas.

5.2. Sujetos.

5.3. Evaluación clínica.

5.4. Evaluación de la función respiratoria.

5.5. Métodos estadísticos.

6. RECURSOS.

6.1. Humanos.

6.2. Físicos.

7. FINANCIAMIENTO.

8. RESULTADOS.

9. DISCUSIÓN.

10. CONCLUSIONES.

11. CUADROS, GRÁFICAS Y FIGURAS.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

ABRIEVATURAS

EPOC.	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
FPI.	Fibrosis Pulmonar Idiopática.
SC.	Síndrome Combinado (CPFE, por sus siglas en inglés combinación de fibrosis pulmonar idiopática y enfisema pulmonar).
NHC.	Neumonitis por Hipersensibilidad Crónica.
ATS.	Sociedad Americana de Tórax.
DL_{co}.	Difusión de Monóxido de Carbono.
ERS.	Sociedad Respiratoria Europea.
FEV₁.	Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo.
FVC.	Capacidad Vital Forzada.
SaO₂.	Saturación arterial de oxígeno.
ePSAP.	Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar estimada por ecocardiografía.
6MWT.	Caminata de 6 Minutos (por sus siglas en inglés).
HRR.	Recuperación de la Frecuencia Cardíaca (por sus siglas en inglés).
CPI.	Índice fisiológico compuesto (por sus siglas en inglés).
HP.	Hipertensión pulmonar.
PHD.	Enfermedad cardíaca pulmonar (por sus siglas en inglés).
ANA.	Anticuerpos anti-nucleares.

1.0 MARCO TEORICO.

1.1 Síntesis del Proyecto.

Las enfermedades pulmonares crónicas están tomando cada día mayor peso en la sociedad, estas son limitantes y en múltiples ocasiones incapacitantes. La estrecha relación entre los pulmones y el sistema cardiovascular, condiciona un franco incremento de la morbilidad y la mortalidad. Desafortunadamente, no existe un sistema eficiente que nos permita detectar complicaciones y predecir el pronóstico de manera temprana.

Los índices pronóstico buscan detectar complicaciones subclínicas, permitir dar tratamiento de forma temprana y disminuir deterioro y muerte.

1.2 Marco de referencia.

a. Introducción

Con el paso de los años, la prevalencia de las enfermedades pulmonares ha visto un fuerte incremento. Estas enfermedades se encuentran entre las causas principales de mortalidad a nivel mundial según un estudio realizado por la organización mundial de la salud en el 2008. En conjunto, las infecciones pulmonares (neumonía y tuberculosis principalmente), el cáncer pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sumaron un total de 9.5 millones de muertes en el 2008; esto corresponde a una sexta parte del total de las muertes a nivel mundial.

Estas 4 patologías causaron el 10% de la pérdida en calidad de vida por año en el 2008. En 2010 la revista Lancet refiere que el 40% de las muertes a nivel mundial corresponden a enfermedades respiratorias.¹

El estudio de la carga global de enfermedades (Global Burden of Diseases Study) mostró que la mortalidad secundaria a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) tuvo un incremento de 1990 a 2010. Actualmente es la tercer causa de muerte y la quinta causa de discapacidad a nivel mundial.¹

En este trabajo se busca comparar los diferentes índices de pronóstico, entre diferentes patologías respiratorias crónicas, como son la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), la EPOC y la fibrosis pulmonar idiopática con enfisema pulmonar, también llamado Síndrome Combinado (SC). Este último siendo al cual le prestaremos especial atención debido al impacto en la función pulmonar así como en la sobrevida de los pacientes.

La EPOC y a la FPI, dos enfermedades pulmonares crónicas graves de origen multifactorial, que impactan fuertemente la calidad de vida debido a un deterioro progresivo e irreversible de los pacientes.

Aunque el comportamiento funcional de ambas enfermedades es sumamente diferente, éstas se caracterizan por presentar exacerbaciones con una gravedad variable durante su curso clínico.

Se ha estimado actualmente existen 65 millones de personas con ésta enfermedad en el mundo. En contraste el estudio Platino reveló una prevalencia de 7.8% en México.² Por otra parte, la prevalencia como la incidencia de la FPI, en México, permanece difícil de estimar debido al importante subdiagnóstico de la enfermedad.

Aunque ambas enfermedades comparten como factor de riesgo la exposición a humo de cigarrillo y otros humos tóxicos, los mecanismos fisiopatológicos son sumamente diferentes; sin embargo el impacto en morbi-mortalidad y en calidad de vida es muy alto para ambas enfermedades.

b. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La EPOC es una enfermedad crónica con implicaciones pulmonares y extra-pulmonares, prevenible y tratable. Se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo en la espirometría que no completamente reversible con el broncodilatador; esto es debido a la inflamación crónica de las vías aéreas secundaria a la exposición a partículas o gases nocivos.

La prevalencia de la EPOC ha ido en aumento en los últimos 40 años particularmente en economías emergentes.

Aunque en los últimos años los esfuerzos globales se han dirigido a la realización de programas de detección oportuna de ésta enfermedad, el subdiagnóstico, sobre todo en etapas tempranas permanece desconocida.³

A pesar de los esfuerzos que se han realizado, aún existe un desconocimiento extendido de la enfermedad y sobretodo un uso muy limitado de la espirometría, estudio considerado como el estándar de oro para demostrar la obstrucción de las vías aéreas y que es indispensable para realizar el diagnóstico de EPOC.

Para establecer el diagnóstico de EPOC es necesario contar con el antecedente de exposición, un cuadro clínico compatible (síntomas como: tos, producción de expectoración y disnea progresiva) y la demostración objetiva, mediante la espirometría de obstrucción de las vías aéreas de gravedad variable y sin respuesta al broncodilatador.⁴

Fisiopatológicamente, por medio de múltiples mediadores inflamatorios, habrá una respuesta inflamatoria exagerada, con una pérdida de equilibrio entre proteinasas y antiproteinases e incremento del estrés oxidativo que provocará disfunción ciliar, hipersecreción de moco y remodelamiento del compartimiento que corresponde a

la vía aérea pequeña, con destrucción enfisematosa del parénquima y pérdida de la fuerza de retroceso elástico (hiperinflación), resultando en una disminución progresiva y desproporcionada del FEV₁. A consecuencia de la destrucción alveolar existirá también disminución progresiva de la difusión de los gases e hipertensión pulmonar.⁴

Histopatológicamente, la exposición al humo de tabaco llevará a la infiltración de la mucosa, submucosa y tejido glandular por células inflamatorias, eventualmente produciendo engrosamiento de la pared bronquial en etapas iniciales y posteriormente destrucción de los espacios aéreos.³

En cuanto al tratamiento de la EPOC, deber estar constituido por broncodilatadores de acción corta y larga, corticoesteroide inhalado, oxígeno y en estadios avanzados fármacos por vía oral como serán mucolíticos, inhibidores de fosfodiesterasa o eventualmente corticoide sistémico.²⁻⁴

La rehabilitación pulmonar es una herramienta, que aunque subutilizada, ha demostrado mejorar no solo la calidad de vida; sino la sobrevida y la aparición de exacerbaciones en éstos pacientes.

Un punto clave en el manejo de la EPOC es disminuir o evitar las exacerbaciones de la enfermedad (tanto infecciosas, como no infecciosas), ya que se ha visto que estas se asocian con progresión de la enfermedad, reducción en la calidad de vida, reducción de la función pulmonar e incremento del riesgo de muerte.³⁻⁶

Aunque clásicamente el FEV₁ fue utilizado como un predictor de mortalidad en el año 2004 se demostró que un sistema multidimensional que involucrara hipoxemia, distancia caminada, disnea, obstrucción bronquial e índice de masa corporal mejoraba el rendimiento de predecir un desenlace de mal pronóstico a un año.⁶

A pesar de ser un sistema práctico y de fácil realización, nuevamente, la principal limitante, es el desconocimiento de estos sistemas, sobretudo en la medicina de primer contacto.

c. Fibrosis Pulmonar Idiopática

Por otra parte, la fibrosis pulmonar idiopática, es la más forma frecuente de las neumopatías intersticiales idiopáticas.

Es una enfermedad crónica, progresiva, irreversible y letal, con historia natural variable e impredecible y, de causa desconocida. Su incidencia anual está en aumento, y va de 4.6 a 16.3 por 100,000 habitantes, con una prevalencia de 13 a 20 casos por 100,000 habitantes.⁷ Existe un predominio de afección en el sexo masculino, y su frecuencia se incrementa con la edad.

A pesar de ser una enfermedad multifactorial (genético, viral, entre otros)⁹, los factores de riesgo más importantes son la exposición al humo del cigarro.⁷

Desde el punto de vista fisiopatológico, la inflamación es el proceso más importante que lleva al desarrollo de la mayoría de las enfermedades intersticiales, la cual en forma crónica evolucionará a fibrosis.⁷ Sin embargo, particularmente en la Fibrosis Pulmonar Idiopática éste proceso inflamatorio, es inexistente.

Los procesos que medían la fibrosis pulmonar en los pacientes con FPI aún no están completamente comprendidos, aunque múltiples teorías han sido propuestas. Se ha asociado una reacción fibrótica progresiva que inicia con un proceso de activación de fibroblastos dependiente del epitelio, y con poca respuesta a medicamentos anti-inflamatorios. Sin embargo, las alteraciones del sistema inmune y de inflamación pueden tener un papel en el inicio o la progresión de la enfermedad. Esto nos lleva a dos vías de daño, la principal siendo la epitelial y a la cual le prestaremos especial atención.⁷

El daño epitelial y la apoptosis son promovidos por la toxicidad directa por humo de cigarro y otras partículas nocivas al tracto respiratorio, así como por microaspiraciones subclínicas.¹⁰

Las infecciones virales (reportes de infección por virus de Herpes Simple) también contribuyen en la fisiopatología.¹⁰

Otros factores como alteraciones genéticas, específicamente cromosómicas y mutaciones han demostrado tener un papel en esta enfermedad. Se han documentado mutaciones que promueven la formación de proteínas alteradas que formarán complejos de daño epitelial.¹⁰

En cuanto a la arquitectura celular, la FPI cursará con hiperplasia e hipertrofia de neumocitos tipo 2, así como metaplasia escamosa.⁷

El proceso fibrótico normal suele establecerse de manera específica y temporal ante un estímulo determinado; sin embargo, en la fibrosis pulmonar idiopática éste proceso es desregulado y continuo.⁷ Suele iniciar con la activación de las células epiteliales ante múltiples estímulos provocan la liberación de moléculas como: el ligando Wnt, el factor de crecimiento transformante β (TGF- β por sus siglas en inglés), homólogos de las fosfatasa y tensinas, entre otros. Estas moléculas llevan a cabo cambios de vías embriológicas por medio de glicoproteínas alteradas que tienen como resultado la resistencia a la apoptosis de fibroblastos.

Múltiples estudios han demostrado que la cascada de la coagulación tiene efectos profibróticos mediante la activación del factor X y la estimulación de los fibroblastos. Se ha visto que la trombina en unión con el factor Xa, junto con la presencia del estrés mecánico, TGF- β y las metaloproteinasas de matriz promueve la diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos. Estas células, a su vez, se asocian a un depósito excesivo de matriz extra-celular, paso clave en el proceso de cicatrización que lleva a la destrucción de la arquitectura pulmonar.⁷

Lo anterior se asocia a una pérdida importante de neumocitos tipo 1 (y a su vez a pérdida de la secreción de caveolina-1, molécula con propiedades anti-fibróticas) y al bloqueo de la diferenciación de neumocitos tipo 2 a tipo 1.^{7,10}

En el 2012, Chilosi y colaboradores publicaron un trabajo sobre la fisiopatología de la EPOC y la FPI, en donde reporta que a pesar de tener características clínicas y patológicas distintas, un gran número de similitudes han sido reconocidas. Específicamente desde el punto de vista fisiopatológico, ambos cursarán con senescencia celular acelerada, disfunción de células progenitoras (epiteliales para FPI y mesenquimatosas para EPOC), alteraciones en el ligando Wnt y en la señalización por vía de Notch y senescencia de precursores acelerada.¹¹

La presencia de cicatrices anormales sustituyendo el tejido epitelial normal, las propiedades mecánicas se distorsionan disminuyendo la complianza e incrementando la elastancia. La consecuencia es una pérdida progresiva de los volúmenes pulmonares y presencia de hipertensión arterial pulmonar, por varios mecanismos como son: 1) la pérdida de la arquitectura vascular pulmonar, 2) el colapso de unidades de intercambio gaseoso y 3) incremento del grosor de la membrana alveolo capilar.¹⁰

Para realizar el diagnóstico se requiere la exclusión de otras causas definidas de alteración del intersticio pulmonar, y la presencia de cambios tomográficos y/o histopatológicos compatibles con neumonía intersticial usual (según el consenso ATS/ERS 2013)⁸, con alteraciones predominantemente subpleurales y basales caracterizadas por quistes de grandes dimensiones, también conocidos como panal de abeja, con o sin bronquiectasias por tracción y ausencia de otros hallazgos que pudieran excluir el diagnóstico.⁹

La presentación clínica es insidiosa, y se caracteriza por disnea progresiva, la cual de forma inicial se presentara ante los grandes esfuerzos y posteriormente en

reposo y tos seca. En el 90% de los pacientes existirán estertores crepitantes finos a la auscultación y en el 50% de ellos, acropaquias.⁹

No existe ningún marcador serológico estandarizado para diagnosticar la FPI, sin embargo hasta en el 20% de los pacientes se encontraran niveles elevados de anticuerpos anti-nucleares y factor reumatoide.⁹

La sobrevida varía de 2.5 a 5 años a partir del momento del diagnóstico y en parte es dependiente del fenotipo de presentación (rápidamente progresiva, síndrome combinado o lentamente progresiva).⁷ Ver *Figura 1*.

El tratamiento incluye oxígeno suplementario, agentes anti-fibrosantes (pirfenidona, nintedanib), manejo sintomático y manejo de factores que puedan agravar la enfermedad (HAP, enfermedad por reflujo gastro-esofágico, infecciones y tabaquismo).⁹

Se sabe que hay predictores clínicos de mal pronósticos (comorbilidades, edad y/o enfermedad avanzada, tabaquismo, sexo masculino, bajo índice de masa corporal), sin embargo se ha buscado el desarrollo de diferentes índices de pronóstico, como el índice fisiológico compuesto y el GAP, entre otros, de los cuales se discutirá más adelante.¹⁰

d. Síndrome Combinado

Recientemente se ha descrito una entidad conocida como fibrosis pulmonar idiopática combinada con enfisema (CPFE, por sus siglas en inglés), la cual también ha sido llamada síndrome combinado. Esta entidad se ha encontrado en aproximadamente el 30% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y es considerado como un fenotipo más de la FPI.

Los pacientes con ésta enfermedad suelen presentar más síntomas (disnea), así como un incremento en la frecuencia de hipertensión pulmonar y otras comorbilidades, que le confinan una mayor mortalidad.

La EPOC es una enfermedad en la cual desde el punto de vista de mecánica pulmonar existe una reducción en la elastancia, incremento en la compliancia, incremento en el volumen pulmonar y disminución del flujo espiratorio pico; la FPI al contrario, cursa con aumento de la elastancia, reducción en la compliancia, disminución del volumen pulmonar y un incremento el flujo respiratorio pico.²

Clínicamente, predomina ya sea el enfisema o la fibrosis, sin embargo de forma ocasional se ha reconocido la presencia de ambos patrones en ciertos pacientes, esto denominado síndrome combinado (la combinación de fibrosis pulmonar idiopática afectando los tercios inferiores de los pulmones y enfisema pulmonar predominantemente en los ápices).

Descrito por primera vez por Auerbach hace mas de 30 años y publicado por primera vez por Cottin et al en el 2005 con el termino de Fibrosis pulmonar y enfisema combinado (por sus siglas en inglés CPFE).¹⁵

En vista de que se trata de una patología que ha sido reconocida en los últimos años, no existe una prevalencia exacta de la misma, sin embargo se ha descrito en las diferente series con una incidencia de aproximadamente 8%, cursando con una presentación clínica y evolución distinta¹²⁻¹⁵, aunque ha sido reportado hasta en el 50% de los pacientes con FPI.²

Los pacientes con síndrome combinado tienen un patrón funcional diferente al de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y también al de los pacientes con EPOC. La espirometría suele encontrarse “falsamente” normal, y en la pletismografía se encuentra un patrón mixto, es decir: TLC baja con RV elevado debido al atrapamiento aéreo que existe en ésta enfermedad. La característica

funcional distintiva de ésta enfermedad es una alteración desproporcionada en el intercambio gaseoso.¹²⁻¹⁵ Además, éstos pacientes cursan más frecuentemente con hipertensión pulmonar y generalmente, ésta es más grave.

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen de tórax, específicamente de la tomografía axial computarizada pulmonar de alta resolución (TACAR), en los últimos años se ha logrado un mayor diagnóstico del síndrome combinado.¹²

Aunque la fisiopatología del SC es incierta, se sabe que existe una mayor predisposición de afección en hombres y altamente fumadores. Estos son dos factores que predisponen tanto a la presencia de EPOC como de FPI, así como a envejecimiento pulmonar, por lo tanto a mayor edad, mayor prevalencia.¹²⁻¹⁴

Múltiples vías moleculares han sido identificadas como posibles causantes de esta patología, de las mas estudiadas han sido las alteraciones en las proteínas del surfactante pulmonar (sobre todo la proteína C y la D), otras vías incluyen inflamación por medio del factor de necrosis tumoral – α , de la interleucina 1- β , de la elastasa de los neutrófilos, del factor de crecimiento transformante plaquetario- β , de las metaloproteinasas de matriz¹²⁻¹⁴, así como del punto de vista genético por acortamiento de telómeros y alteraciones que ciertas quimiocinas y sus ligandos (CXC5-8), todo esto llevando a inflamación de predominio neutrofílico.¹⁵

Como se ha mencionado previamente, el síndrome combinado se asocia a FPI, sin embargo también se ha descrito en otros tipos de fibrosis pulmonares (como la asociada a enfermedades del tejido conectivo). En éste caso la presentación clínica suele ser en mujeres jóvenes, con menor afección a nivel de la DL_{co}. Estos pacientes cursan con anticuerpos antinucleares positivos y células CD20⁺, y han mostrado una mejor sobrevida que en pacientes con marcadores de autoinmunidad negativos.¹²⁻¹⁵

El síndrome combinado se caracteriza funcionalmente por tener una mecánica pulmonar relativamente conservada, es decir, una espirometría forzada apenas alterada, ya que existe un equilibrio entre la mecánica pulmonar de la EPOC y la de la FPI, con un aumento del volumen pulmonar y a su vez también con un incremento en la capacidad de retracción elástica y la rigidez de los bronquios por el depósito de material rico en material fibrinoide que evita su colapso.¹² Por lo contrario, la capacidad de los pacientes con SC está desproporcionadamente disminuida debido a la doble lesión de la membrana alveolo-capilar (reducción del área de intercambio añadida al grosor de la misma y disminución del área vascular)

Los mecanismos antes descritos son los causantes de la gran hipoxemia que presentan estos pacientes en reposo, pero sobretodo en ejercicio. Manifestándose como hipoxemia de gradiente alveolo-arterial elevado y desaturación importante en la prueba de caminata de 6 minutos.^{12,14}

Se ha demostrado que en pacientes con SC la caída de la FVC y de la DL_{co} sucede en menor tiempo que en pacientes con FPI, así mismo se ha visto que la caída del FEV₁ tiene un papel en la mortalidad de los pacientes con SC.^{14,15}

El diagnóstico del síndrome combinado se lleva a cabo por medio de los hallazgos encontrados en la TACAR y en conjunto con los hallazgos histológicos obtenidos por medio de broncoscopía o biopsia pulmonar.

En la TACAR se observa enfisema, generalmente, centrolobulillar o paraseptal que predomina en los lóbulos superiores (al menos 10%) y la coexistencia de fibrosis en las regiones pulmonares inferiores. Esta generalmente corresponde con un patrón de neumonía intersticial usual (panalización en el 90% de los casos), aunque también se han observado otros patrones de neumopatía intersticial (patrón reticular se ha descrito en el 85%); incluso hay reportes de

patrón en vidrio deslustrado, el cual puede estar asociado a neumopatía descamativa por su asociación con el tabaquismo.^{12,14,15}

Múltiples complicaciones han sido descritas secundarias a la presencia del SC, las más frecuentes serán en primer lugar la presencia de hipertensión pulmonar, la cual será de origen precapilar, generalmente grave, afectando a más del 50% de los pacientes; contribuyendo fuertemente a la sintomatología y morbilidad de los pacientes provocando una mortalidad significativa (60% a 1 año).¹⁴

Se ha descrito un incremento de la frecuencia de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en exacerbaciones. Y por último la presencia de cáncer, factor que contribuye al incremento de mortalidad de estos pacientes, y que sigue la teoría del “triple HIT”, llamada así por los tres estímulos nocivos hacia los pulmones (el tabaquismo, el enfisema y la fibrosis).¹⁴

En cuanto al tratamiento, hasta el momento no hay ninguno específico y las opciones son bastante limitadas. El cese del tabaquismo sin duda es punto clave, el aporte de oxígeno suplementario será un requerimiento necesario según vaya progresando la enfermedad. En cuanto al tratamiento inmunosupresor, así como para la hipertensión pulmonar, aún no hay evidencia sólida que lo apoye.¹²⁻¹⁵ Por el mecanismo de compensación de estos pacientes en cuanto a la HAP y como consecuencia de las alteraciones de ventilación y perfusión, existe oxigenación arterial por medio de vasoconstricción hipóxica, razón por la cual el uso de vasodilatadores debe considerarse con precaución.¹⁴

Como consecuencia de la importante afección en cuanto a la difusión de gases y a la presencia de hipertensión arterial pulmonar (siendo un determinante mayor de morbi-mortalidad),^{14,15} la sobrevida de los pacientes con SC se ve importantemente comprometida, con un pronóstico más pobre comparado con la FPI y la EPOC. La sobrevida media es de 2.8 años desde el momento del diagnóstico¹⁴ y con una sobrevida a 5 años en solo el 55% de los pacientes.¹⁴

e. Interacción cardiopulmonar e hipertensión pulmonar.

La interacción cardiopulmonar es muy precisa, y es la consecuencia de la anatomía cardiopulmonar: 1) las cavidades cardiacas, 2) las arterias y venas pulmonares y 3) parte de las venas cavas; la cual está sujeta a los cambios de presión intratorácicos. El ventrículo derecho está directamente relacionado a los pulmones mediante las arterias y venas pulmonares que permiten el flujo de la inmensa red de capilares que rodean a los alveolos. El sistema vascular pulmonar es un sistema de alta capacitancia y poca resistencia. La estrecha interacción entre los sistemas respiratorio y cardiovascular (pulmonar), aseguran un efecto recíproco entre los volúmenes y presiones tanto del corazón como de los pulmones.¹⁶

A la alteración de la estructura y función del ventrículo derecho, secundaria a una alteración pulmonar, se le conoce como enfermedad cardiaca pulmonar (PHD por sus siglas en inglés). En la mayoría de los casos, esta se asocia a hipertensión pulmonar,¹⁵ la cual corresponde al grupo 3 (asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia, según el último consenso de Nice del 2013).¹⁹

Las interacciones fisiológicas entre la función anormal del corazón y de los pulmones es compleja y refleja un efecto terminal de un proceso multisistémico. Ya sea por EPOC, enfermedad pulmonar intersticial o hipoventilación, la PHD será el resultado de intercambio anormal de gases, hipertensión pulmonar y alteración de estructura y/o función del ventrículo derecho.¹⁷

Fisiopatológicamente, la hipoxia provoca vasodilatación periférica y vasoconstricción pulmonar. Son varios los mecanismos que se echan a andar cuando existe un medio hipóxico:

- Vasoconstricción hipóxica^{17,18} que es una respuesta fisiológica que asegura mantener una relación ventilación-perfusión adecuada,
- Incremento del gasto cardiaco y de la resistencia vascular pulmonar,
- Remodelamiento vascular, muscularización y proliferación de las capas media e íntima de los vasos,
- Eritrocitosis secundaria que se relaciona de forma directa con el incremento de la resistencia vascular pulmonar y por último,
- La destrucción de espacios aéreos que condiciona a una pérdida del área de superficie vascular pulmonar, lo que incrementa la resistencia vascular pulmonar.¹⁷

La falla del sistema cardiovascular consecuente a la presencia de enfermedad pulmonar se extiende al sistema renal y sistema renina-angiotensina-aldosterona, cursando con descarga simpática importante, retención de agua y sal (que lleva al paciente a un estado hiperdinámico y edematoso), en gran parte a consecuencia del incremento de las concentraciones de bióxido de carbono arterial.¹⁷

En cuanto a los efectos que tiene la enfermedad pulmonar en la interacción cardiopulmonar, existirá disfunción diastólica, secundario a incremento de las presiones de llenado del ventrículo derecho y a congestión del mismo; la función sistólica del ventrículo derecho generalmente se encuentra conservada, aunque esta llevara una relación directa con la poscarga del mismo que podrá llevarlo a la disfunción.¹⁷

La mecánica pulmonar puede tener un impacto directo sobre la función cardiaca, por un efecto de compresión (en el contexto de obstrucción del flujo aéreo) en la vasculatura pulmonar y que por la dependencia interventricular existente, presentara compromiso hemodinámico.¹⁷

Por lo tanto la hipertensión pulmonar secundaria es un abanico que abarca todos los estados de enfermedad que elevan la presión de la circulación pulmonar,

definida como una presión media de la arteria pulmonar mayor a 25 mmHg medida por cateterismo cardíaco. La prevalencia de la misma en pacientes con enfermedades pulmonares ha incrementado al 23.1%. Existe un subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar que desarrollará hipertensión pulmonar severa, desproporcionada en comparación a la afección de la enfermedad, medida por pruebas de función respiratoria y saturación de oxígeno, y que se asocia a disminución rápida de la clase funcional y peor pronóstico en comparación con los pacientes que únicamente presentan enfermedad pulmonar.¹⁸

La base del tratamiento continúa siendo el oxígeno; sin embargo en cuanto al tratamiento farmacológico, este es controvertido, ya que para pacientes con enfermedad intersticial el uso de vasodilatadores pulmonares se asocia con alteraciones de ventilación/perfusión, y en la EPOC la base del tratamiento está enfocado a la enfermedad de base. Los inhibidores de endotelinas parecen ser una buena opción, al igual que el sildenafil, sin embargo aun faltan estudios clínicos para apoyar su uso regular.¹⁸

La EPOC, las enfermedades pulmonares intersticiales, la sarcoidosis, entre otras, se asocian a una alta prevalencia de hipertensión arterial pulmonar; su presencia se asocia a un pronóstico sombrío de la enfermedad, así como a una importante limitación para el ejercicio. La presencia de HAP se ha documentado de forma clara en EPOC, FPI y NHC, sin embargo se ha visto que los pacientes con síndrome combinado son particularmente propensos al desarrollo de esta complicación y su pronóstico se ve afectado de manera muy importante.

f. Pruebas de función respiratoria e índices de pronóstico

En las distintas áreas de la medicina se han buscado distintos índices que tengan un valor predictivo en los diferentes desenlaces, como son morbilidad, calidad de vida, complicaciones y mortalidad. La neumología no es la excepción. Sin

embargo, el rendimiento de los índices con los que contamos actualmente es limitado.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) constituyen una herramienta muy importante para evaluar al paciente con enfermedad pulmonar; estas serán usadas de forma complementaria para realizar el diagnóstico de ciertas enfermedades, así como para el seguimiento de las mismas, y la valoración de la respuesta al tratamiento. Las PFR se dividen en pruebas de mecánica pulmonar, pruebas de intercambio gaseoso, pruebas de ejercicio y pruebas de control de respiración (utilizadas únicamente con fines de investigación).

Las pruebas que se utilizan con mayor frecuencia son, espirometría forzada y pletismografía corporal para mecánica pulmonar, gasometría arterial y difusión de monóxido de carbono para intercambio de gases y prueba de ejercicio cardiopulmonar y caminata de 6 minutos para valorar tolerancia al ejercicio y analizar la respuesta integrada del organismo.²⁰

Como ha sido descrito en párrafos previos, tanto la fibrosis pulmonar idiopática, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome combinado, cursan cada una de ellas, en mayor o menor grado con alteraciones de la mecánica respiratoria, del intercambio gaseoso y de la capacidad de ejercicio, por lo la realización de estas pruebas es necesaria para la evaluación integral del paciente.

Múltiples publicaciones a lo largo de los últimos años, se han enfocado en el valor pronóstico que puedan tener las pruebas de función respiratoria en pacientes con FPI, EPOC y SC; ciertos autores han buscado aun más, haciendo combinaciones de resultados de distintas pruebas, con el fin de encontrar correlaciones con mortalidad, hipertensión pulmonar, extensión de la enfermedad, calidad de vida, entre otros.

1. Índice fisiológico compuesto (CPI por sus siglas en inglés).²¹⁻²⁴

El CPI fue el resultado de la búsqueda de un método práctico para cuantificar la FPI, basado en la premisa de que los resultados de las pruebas de función respiratoria reflejan de mejor manera el daño histológico, que los síntomas que presenta el paciente.

Entre las PFR realizadas de rutina a estos pacientes, se vio que la DL_{co} es la que mejor correlaciona con la extensión morfológica de la enfermedad, tanto histológicamente, como por tomografía. De forma similar se observó que la extensión de fibrosis en la tomografía se relacionaba de forma independiente con el porcentaje del predicho de la FVC y el porcentaje del predicho del FEV_1 , por lo que se derivó la siguiente fórmula conocida como índice fisiológico compuesto:

$$91 - (0.65 \times \%DL_{co}) - (0.53 \times \%FVC) + (0.34 \times \%FEV_1)$$

Se ha demostrado que el CPI tiene una correlación positiva con la extensión de la FPI² y con la mortalidad³, y se ha visto que su uso es mejor que el uso de una variable única. Además en pacientes que de forma concomitante cursan con enfisema, ya que toma en cuenta este factor¹ (pacientes con SC), el CPI predice de mejor manera el desenlace, por lo tanto es pronóstico. El *valor de corte* que ha demostrado mejor del índice fue de 50.

2. Índice FVC/ DL_{co} .²⁵⁻²⁷

El índice de capacidad vital forzada sobre capacidad de difusión de monóxido de carbono, fue de forma inicial desarrollado para pacientes con escleroderma, quienes cursan con una importante afección vascular capilar, pero conservan volúmenes pulmonares y tiene alta prevalencia de hipertensión pulmonar.

Este ha demostrado tener una buena correlación con la presencia de hipertensión pulmonar, cuando se toma un *valor de corte de 1.6*.

En el 2007, Nathan y colaboradores publicaron un trabajo sobre la capacidad de predicción de ciertos valores de PFR y del índice FVC/DL_{co}, encontrando que una relación mayor a 1.5 incrementa dos veces el riesgo de presentar hipertensión pulmonar.

3. Índice de desaturación.²⁸⁻³²

Estudios que han buscado evaluar tanto EPOC como FPI por medio de pruebas de función respiratoria han incluido en sus protocolos los valores de saturación de oxígeno por pulso-oximetría durante la prueba de caminata de 6 minutos. Este valor se ha medido de diferentes maneras según el trabajo, ya sea por medio de la saturación inicial, la media de la saturación y la saturación final, tomando el cuenta el ΔSpO_2 , o bien tomando en cuenta la caída de la saturación igual o mayor al 4% y/o la saturación menor al 90%.

En pacientes con EPOC, la desaturación durante la prueba de caminata de 6 minutos es un factor adverso que se asocia con mortalidad, tanto por causa respiratoria, como por cualquier causa. De forma similar los resultados de estudios en pacientes con FPI fueron los mismos, la desaturación se correlaciona con mortalidad, y los pacientes que desaturan más, tienen hasta 4 veces más riesgo de morir.

Este índice ha demostrado también mayor mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar primaria usando saturación arterial de oxígeno. Un estudio reveló que este índice presenta una correlación significativa con la disnea en los pacientes con FPI.

4. Índice de Desaturación/distancia.^{33,34}

Estudios han demostrado la importancia que tienen tanto los metros caminados, como la saturación de oxígeno por pulso-oximetría durante la prueba de caminata de 6 minutos en cuanto a pronóstico y mortalidad.

Introducido por Lettieri y colaboradores en el 2006, el índice de desaturación/distancia busca mejorar el rendimiento de ambos parámetros usados de forma individual, y logrando con este una mejor sensibilidad y especificidad en cuanto a mortalidad a 12 meses, que usando parámetros o pruebas de función respiratoria de forma individual.

El resultado del cociente ha presentado en estudio una buena correlación negativa ($r=-0.72$) con la DL_{co} , y menor con FEV_1 ($r=-0.52$) y FVC ($r=-0.46$), en pacientes con FPI, y en pacientes con EPOC DL_{co} ($r=-0.47$) y FEV_1 ($r=-0.65$).

Así mismo se ha demostrado una correlación significativa entre el índice descrito y la reducción de la SpO_2 , así como entre el índice y la disnea medida por escala de Borg en pacientes con EPOC.

5. Índice por Zisman et al.^{32,35,36}

Se tiene el antecedente de que el cociente del porcentaje del predicho de la FVC sobre el porcentaje del predicho de la DL_{co} ha demostrado una tener una correlación positiva con la presencia o ausencia de hipertensión arterial pulmonar.

Basados en esto, Zisman y colaboradores decidieron proponer una ecuación de regresión lineal en la cual se incluye dicho cociente, en conjunto con la saturación de oxígeno por pulso-oximetría en reposo y al aire ambiente buscando obtener como resultado la presión media de la arteria pulmonar en pacientes con FPI. La ecuación es la siguiente:

$$-11.9 + 0.72 \times \text{SpO}_2 + 0.0659 \times (100 - \text{SpO}_2) + 3.06 \times (\%FVC/\%DL_{\text{co}})$$

Esta ecuación fue posteriormente validada por el mismo grupo, encontrando una buena correlación ($r=0.72$), con un valor predictivo negativo de al menos el 73% y el valor predictivo positivo variable según el corte de presión pulmonar media determinado, de 39 a 100%, y con un *valor de discriminación de 0.85*.

Por lo anterior el método descrito por Zisman y colaboradores para detección de hipertensión pulmonar es válido, transportable y con excelente factor de discriminación.

1.4 Pregunta de investigación.

¿Cuál es el valor de los diferentes índices de pronóstico en pacientes con síndrome combinado, en comparación con pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica de fenotipo enfisematoso y neumonitis por hipersensibilidad crónica?

1.5 Justificación.

La incidencia y prevalencia de las enfermedades pulmonares crónicas va en aumento, las 3 enfermedades estudiadas en este protocolo, en estadios avanzados son limitantes y eventualmente incapacitantes, con importante morbilidad y mortalidad.^{1,2}

La sobrevida de las enfermedades intersticiales es muy baja a mediano plazo, particularmente cuando hablamos de la Fibrosis Pulmonar Idiopática.⁷⁻⁹

El síndrome combinado ha mostrado una mortalidad mas alta comparado, incluso, con la FPI; además del desarrollo de mayores comorbilidades.¹²⁻¹⁵

El conocimiento y uso de índices de pronóstico para este tipo de enfermedades es de gran importancia, ya que el deterioro de la función pulmonar y la presencia de complicaciones, de forma inicial tiene una presentación sub-clínica, por lo que con estas herramientas se buscará su detección e inicio de tratamiento de forma temprana con el objetivo de evitar o disminuir la tasa de complicaciones, exacerbaciones y mortalidad.

1.6 Objetivos.

- **Primario**

- Comparar el comportamiento del índice FVC/DL_{co} en pacientes con síndrome combinado, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica de fenotipo enfisematoso.

- **Secundarios**

- Evaluar la correlación del índice FVC/DL_{co} con la ePSAP.
- Comparar y evaluar el comportamiento del índice fisiológico compuesto entre los 3 grupos.
- Compara y evaluar el comportamiento del índice de desaturación entre los 3 grupos.
- Comparar y evaluar el comportamiento del índice de desaturación/distancia entre los 3 grupos.
- Comparar y evaluar la recuperación de la frecuencia cardiaca entre los 3 grupos.
- Comparar y evaluar el comportamiento del índice descrito Zisman et al, entre los 3 grupos.

1.7 Hipótesis.

- **Primaria**

- La hipótesis primaria de nuestro estudio se enfoca a los pacientes afectados por el síndrome combinado, en vista de la alteración desproporcionada del intercambio de los gases en comparación con la mecánica pulmonar, se propone que el índice FVC/DL_{co} será al menos 1.5 veces mayor en este grupo de pacientes, en comparación con los pacientes con FPI o EPOC.

- **Secundarias**

- Se propone así mismo, secundario a la importante alteración existente en el intercambio de los gases de los pacientes con síndrome combinado, que el índice de desaturación será mayor en estos pacientes, que en los pacientes con FPI o EPOC.
- Se propone que existirá una correlación positiva y lineal entre el resultado del cociente FVC/DL_{co} y la ePSAP.

2.0 DISEÑO

2.1 Tipo de Investigación.

Se trata de un protocolo de investigación clínica.

2.2 Tipo de Estudio.

Se trata de un estudio prospectivo y descriptivo a 1 año, con 3 grupos de pacientes.

3.0 GRUPOS DE ESTUDIO

3.1 Lugar y duración del reclutamiento de los pacientes.

Se incluyeron pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” con diagnóstico de síndrome combinado, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estos obtenidos por medio de registros del archivo clínico y mediante cita programada. El seguimiento de los pacientes se llevo a 1 año desde la primera consulta.

3.1.1 Universo, unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra.

El muestro fue no probabilístico y por conveniencia. Los casos se incluyeron de forma consecutiva conforme reunieran criterios de inclusión y aceptaran en participar en el estudio.

3.2 Variables del estudios.

- **Variables continuas:** Edad (años), peso (Kg), talla (m), FVC (L), FEV₁ (L), TLC (L), , DL_{CO} mL/Kg/min, VA, DL_{CO}/KCO, metros caminados, saturación de oxígeno (SpO₂)medido por pulsioximetro (%), frecuencia cardiaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg), tensión arterial diastólica (mmHg)
- **Variables ordinales:** número de exacerbaciones.
- **Categóricas:** Defunciones.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de inclusión:**

- a) Pacientes con diagnóstico corroborado de fibrosis pulmonar idiopática según los criterios ATS/ERS/RJS/ALAT 2011.
- b) Paciente con síndrome combinado (zonas de panalización en lóbulos inferiores, segmentos posteriores de ambos pulmones y al menos 10% de enfisema de predominio en lóbulos superiores).
- c) Paciente con diagnóstico de EPOC según criterios del GOLD 2014, con fenotipo enfisematoso, con al menos 15% de enfisema con una distribución predominantemente en lóbulos superiores.
- d) Índice tabáquico mayor a 10 paquete/año.
- e) Que los pacientes acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

- **Criterios de exclusión**

- a) Pacientes con cirugía torácica previa.
- b) Pacientes con otras exposiciones de riesgo (biomasa, asbesto, etc.).
- c) Pacientes con infecciones respiratorias o exacerbaciones agudas al inicio del estudio.
- d) Que el paciente presente una exacerbación de la enfermedad de base en el mes previo al estudio.
- e) Pacientes con comorbilidades que pongan en riesgo el pronóstico a corto o mediano plazo (cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, etc.).
- f) Que el paciente presente alguna otra enfermedad pleuropulmonar concomitante (tuberculosis pulmonar, tuberculosis pleural, bronquiectasias, etc.).

- **Criterios de eliminación**

- a) Que el paciente fallezca o decida abandonar el estudio.
 - a. Estos no serán eliminados, sin embargo si censurados.
 - b. Se documentará la razón de abandono del estudio.

4.0 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una hoja de trabajo estandarizada para este estudio, en la cual se incluyeron datos socio-demográficos de los pacientes, así como datos obtenidos en las consultas de seguimiento. Además se consignó en dicha hoja de trabajo los datos obtenidos en las pruebas de función respiratoria, mediante la realización de espirometría forzada, difusión de monóxido de carbono y caminata de 6 minutos. También se consignaron resultados de estudios de laboratorio (biometría hemática) , datos ecocardiográficos, presencia de comorbilidades (HAS, DM2), índice tabáquico y estado actual y resultados de gasometría arterial. Los estudios previamente descritos forman parte del estándar de atención médica institucional para pacientes con patologías pulmonares como las que se están estudiando. Todas estas variables fueron recolectadas en una base de datos realizada en Excel, para posteriormente ser exportada a Stata para su análisis.

5.0 METODOLOGÍA, ANÁLISIS DE DATOS Y MÉTODOS MATEMÁTICOS

5.1 Consideraciones éticas.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria “Ismael Cosío Villegas” el día 06 de junio del 2014, con folio C-1514. Todos los pacientes dieron consentimiento informado por escrito y se les explico los objetivos del estudio, en caso de que el paciente no sepa leer o escribir, la persona a cargo le auxilió, registrando su nombre, firma y añadiendo una nota aclaratoria al respecto.

Todos los resultados fueron manejados para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad siendo utilizados solo por los investigadores de este estudio. Los registros y cuestionarios se colocaron en sitios seguros, siendo accesibles solo al personal seleccionado. Los archivos

computarizados tienen únicamente códigos de identificación, las claves solo son accesibles para los investigadores.

5.2 Sujetos.

El estudio fue comparativo y prospectivo, con muestreo por conveniencia, por lo que la obtención de pacientes fue por medio de registros clínicos, revisión de expedientes y entrevista directa con el paciente.

Los registros clínicos de los pacientes fueron obtenidos de la clínicas de enfermedades intersticiales, de la clínica de enfermedades obstructivas y tabaquismo, así como de la consulta externa del INER. Se contacto a los pacientes tanto de forma directa al momento de la consulta, como por medio de llamada telefónica a través de su registro clínico.

La evaluación tomográfica de los pacientes con EPOC fue realizada por el Dr. Rafael Hernández Zenteno, jefe de servicio del pabellón clínico 5 del INER (coeficiente κ mayor a 0.6).

Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión fueron citados a la unidad de investigación del INER para su evaluación y cita de tiempo cero.

Se incluyeron 24 pacientes con EPOC, 43 pacientes con FPI y 14 pacientes con SC.

5.3 Evaluación clínica.

La evaluación del paciente fue por medio de dos fases, la consulta y la revisión del expediente clínico.

La revisión del expediente clínico se hizo de forma sistematizada posterior a la visita clínica del paciente, buscando datos complementarios requeridos para la investigación (biometría hemática, gasometría arterial y los datos ecocardiográficos – Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presión estimada de la arteria pulmonar, índice de TEI y TAPSE).

La parte clínica constó de 5 consultas médicas en el servicio de investigación clínica del INER. La consulta de tiempo cero y posteriormente consultas de seguimiento cada 3 meses, hasta completar 12 meses. En la consulta inicial y en la última consulta se aplicaron los cuestionarios de calidad de vida (SF-36), salud respiratoria (SGRQ), de disnea, de ansiedad y depresión.

En la consulta inicial (tiempo cero) se explicó al paciente el objetivo del estudio y los requisitos que debía de cumplir (acudir a sus consultas programadas). Así mismo se firmó el consentimiento informado. Posteriormente se realizaron las pruebas de función respiratoria (espirometría forzada, difusión de monóxido de carbono y caminata de 6 minutos). Por último se realizó el llenado de los cuestionarios.

En la consulta de seguimiento, realizada cada 3 meses, únicamente se realizaron las pruebas de función respiratoria previamente descritas.

5.4 Evaluación de la función respiratoria.

Todas las pruebas de función respiratoria se realizaron en el INER, ya sea en el servicio de Fisiología Respiratoria o en el departamento de investigación, y estas se hicieron conforme a los lineamientos internacionales establecidos por el consenso 2005 de la ATS y ERS, para espirometría, DLCO y caminata de 6 minutos. Para todas las pruebas se utilizó ya sea un equipo de función pulmonar NDD EasyOne Pro LAB (nnd Medical Technologies, Andover, Massachusetts) o un equipo de última generación Master Screen Body (Jaeger, Hochberg,

Germany). Se valoró dentro de la espirometría la FVC, FEV₁, y la relación FEV₁/FVC, para valorar el patrón ventilatorio predominante; el grado de afectación del intercambio gaseoso se midió por medio de DLCO y los valores de gases arteriales por medio de gasometría.

- a) **Espirometría Forzada.** El técnico se presentará, explicará y demostrará la prueba. El sujeto se coloca en posición cómoda, sentado, se le coloca la pinza nasal, se instruye para el uso de la boquilla y la realización de la maniobra FVC, haciendo hincapié en realizarla con un esfuerzo máximo y sostenido. Para obtener una maniobra aceptable se requiere de: 1) inicio abrupto y explosivo; 2) descenso regular y sin artefactos; 3) exhalación continua y sostenida de por lo menos 6 segundos y/o que la curva de volumen-tiempo, muestre una meseta (cambio no mayor a 25 mL en un segundo) y 4) volumen extrapolado menor a 150 mL. Se deben obtener un mínimo de tres maniobras aceptables, para los cuales se realizarán hasta un máximo de 15 intentos. La espirometría debe de cumplir con los criterios de repetibilidad, definido como una diferencia menor a 150 mL entre los dos valores más altos de FVC y FEV₁. Se incluirán las espirometrías que cumplan con calidad A, B o C.

- b) **Difusión pulmonar de monóxido de carbono.** La instrucción del paciente incluye la posición correcta de la prueba, el uso de la boquilla y la pinza nasal. Debe hacerse énfasis en la maniobra inspiratoria que requiere respiraciones normales a volumen corriente y relajadas, espiración máxima no forzada, seguida de inspiración máxima, apnea de 10 segundos y exhalación máxima no forzada. Para obtener la maniobra, el individuo que se somete a la prueba debe colocarse sentado, con la posición correcta de la boquilla y la pinza nasal. Se debe usar boquillas desechables con filtro para bacterias y virus. Además, se debe conocer cuanto aumenta el espacio muerto, el cual debe ser menor a 300 mL; habitualmente este volumen se registra en el equipo para el ajuste correspondiente. Se permite

que el individuo realice varias respiraciones normales para asegurarse que está cómodo con la boquilla. Deben evitarse inspiraciones profundas previas a la inhalación del CO, ya que estas aumentan su captación. La maniobra de DL_{CO} comienza con respiraciones a volumen corriente, buscando lograr una capacidad funcional residual estable, posteriormente una espiración hasta llegar a volumen residual, esta no es forzada y es recomendado que llegue a aproximadamente 6 segundos (equivalente a la maniobra de FVC). Una vez que el individuo esta en volumen residual, el sistema cambia la fuente de gas de prueba y se realiza inhalación máxima hasta llegar a capacidad pulmonar total. La inspiración debe de ser rápida y menor a 4 segundos; si se requieren tiempos inspiratorios mayores esto debe de anotarse en el reporte técnico, ya que estos disminuyen la cantidad de tiempo que el CO esta en los pulmones, lo que puede disminuir la captación del mismo. Los estándares ATS/ERS recomiendan que el volumen inspiratorio será del 85% o más de la capacidad vital, con un tiempo de apnea de 10 ± 2 segundos, volumen de muestreo menor a 750 mL y volumen de lavado menor a 500 mL; si no se alcanza más del 85% de la FVC, la DL_{CO} será menor al valor real del paciente y por lo tanto este último puede ser clasificado por debajo de los límites normales. Se deben de realizar al menos dos pruebas aceptables, para lo cual se puede intentar hasta 3 veces, separadas de 5 minutos por seguridad del paciente. La repetibilidad de la prueba se completa cuando la diferencia de la DL_{CO} entre dos maniobras aceptables es menor a 3 unidades.

- c) **Caminata de 6 minutos.** Se solicitará al paciente que camine de forma continua durante 6 minutos, la mayor distancia posible a una velocidad establecida por el mismo paciente, con la posibilidad de descansar si lo considera necesario. Se administrará oxígeno suplementario cuando la SpO_2 sea menor a 90% antes de iniciar la caminata y durante la misma si la saturación disminuye a $< 90\%$ o bien, si cae 4% debajo del nivel con el que inició. El incremento se realizará de 1 L/min con un máximo de 5/ minutos.

La prueba se suspenderá en caso de que el paciente presente una saturación de $\leq 75\%$ a pesar de tener oxígeno suplementario a 5L/min o bien, en caso de que el paciente lo solicite o de presentar mareo o náusea. Se realizará una prueba de caminata de 6 minutos y se reportarán los metros caminados, la saturación de oxígeno y frecuencia cardiaca al inicio y al final de la prueba, así como en cada vuelta. Se registrará la SpO₂ y FC durante los siguientes 5 minutos después de detenida la prueba. Se tomará la tensión arterial en reposo y al finalizar la prueba. Se solicitará al paciente que indique su nivel de disnea y fatiga (por medio de la escala de Borg) al inicio y al final de la prueba, así como durante los siguientes 5 minutos de detenida la prueba. La prueba consiste en colocar dos conos en un pasillo recto, separados por una distancia de 30 metros, con marcas en el piso cada 2 metros, el cono debe de tener al menos 1.5 metro de radio a su alrededor para permitir al paciente girar. Se le indicará al paciente cuando debe de iniciar, así mismo se le indicará cada minuto que pase. Al concluir los 6 minutos se le pedirá al paciente que se detenga, se le llevara una silla en donde pueda tomar asiento y recuperarse por los próximos 5 minutos.

5.5 Métodos estadísticos.

El cálculo de muestra se realizó con la fórmula para comparar medias. Realizamos un estudio piloto y encontramos que la media del índice FVC/DL_{CO} es de 1.4 para los pacientes con FPI y para el SC es de 2.5, con una desviación estándar de ± 0.47 y 1.39 respectivamente. Obtuvimos un tamaño de muestra de 19 pacientes; incrementamos un 20% para solventar las pérdidas en caso de que existieran. El tamaño de muestra final es de 25 pacientes por grupo.

Se comprobó la distribución normal de cada variable, y en caso necesario se realizo una transformación para conseguir la normalización de esta.

Se realizó un análisis de comparación de muestras relacionadas, así mismo se realizó una comparación por medio de ANOVA con los diferentes grupos en el momento 0, 6 y 12 meses. En caso de variables no paramétricas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. También se realizó análisis por medio de regresión logística y usamos la prueba exacta de Fisher. Se buscó causalidad independiente por medio de ranksum. Se consideró significancia estadística con una $p \leq 0.05$.

6.0 RECURSOS

6.1 Humanos.

- Pacientes.
- Tutora y co-tutores.
- Médicos adscritos de los pabellones clínicos 1 y 5.
- Médico residente.

6.2 Físicos.

- Equipos de computo.
- Tinta para impresoras.
- Hojas de recolección de datos.
- Plumas y Lápices.
- Expedientes clínicos.
- Equipo de función pulmonar NDD EasyOne Pro LAB (nidd Medical Technologies, Andover, Massachusetts).

7.0 FINANCIAMIENTO

- Interno, a cargo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

8.0 RESULTADOS

Se reclutaron a pacientes del primero de mayo del 2014 al 31 de octubre del 2014, distribuidos en 3 grupos. El primer grupo incluyó pacientes con el diagnóstico de EPOC con fenotipo enfisematoso, con un total de 55 pacientes, el segundo grupo incluyó pacientes con el diagnóstico de FPI, con un total de 47 pacientes y el tercer grupo incluyó pacientes con SC, con un total de 16 pacientes. Del grupo 1 se excluyeron un total de 31 pacientes, 2 por tener el diagnóstico de cáncer pulmonar, 15 por no tener un expediente clínico completo, 4 por tener un diagnóstico distinto a EPOC y 10 por no tener más del 10% de enfisema en la tomografía. Del grupo 2 se excluyeron a 2 pacientes por no estar de acuerdo en participar en el estudio y a 2 pacientes por no haber podido realizar las pruebas de función pulmonar completas (caminata de 6 minutos). Del grupo 3 se excluyeron a 2 pacientes, 1 por no haber querido participar en el estudio y otro por no haber podido completar las pruebas de función respiratoria (caminata de 6 minutos). No hubo pacientes eliminados del grupo 1. Del grupo 2 se eliminaron 7 pacientes por fallecimiento. Del grupo 3 se eliminaron 5 pacientes por fallecimiento. El grupo final fue de 81 pacientes, distribuidos de la siguiente manera según los grupos de estudio: 30% pacientes (n=24) en el grupo de EPOC, 53% pacientes (n=43) en el grupo de FPI y 17% pacientes (n=14) en el grupo de síndrome combinado. Ver *Figura 2*.

De todos los pacientes incluidos, fueron del sexo masculino, el 91% del grupo 1, el 90% del grupo 2 y el 100% del grupo 3, con un promedio de edad de 72, 67 y 65 años respectivamente para cada grupo. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*. Podemos observar que hubo diferencia significativa entre los grupos en la edad de los pacientes así como en el índice tabáquico.

A continuación se presentan los resultados basales del estudio.

En cuanto a pruebas de función pulmonar, hubo diferencia significativa en FEV₁, FEV₁/FVC, TLC y DL_{co}. El grupo que mostro la mayor FVC fue el de EPOC, que también mostró la mayor TLC. El grupo que mostró el mayor FEV₁ fue el grupo de SC. El grupo que mostró obstrucción por relación FEV₁/FVC fue el grupo de EPOC. En cuanto a difusión de gases, el grupo con menor afección a este nivel fue el de EPOC y el grupo con mayor afección fue el de SC. Los resultados se presentan en la *Tabla 2*.

En la prueba de caminata de 6 minutos, los pacientes con FPI recorrieron la mayor distancia y los pacientes con SC recorrieron la menor, con una diferencia significativa entre los grupos. El grupo con frecuencia cardiaca máxima mayor, al igual que la mayor δ de frecuencia cardiaca fue el de FPI, sin llegar a diferencia significativa. El grupo de EPOC fue el que presentó menor saturación inicial, así como menor saturación final, sin embargo, sin lograr diferencia significativa. El grupo que requirió mayor aporte de oxígeno suplementario tanto al inicio, como al final de la prueba fueron los pacientes con SC. Los resultados se presentan en la *Tabla 3*.

En cuanto a los índices de pronóstico, los resultados se presentan en la *Tabla 4*. Se demostró una diferencia significativa entre los grupos únicamente para el CPI, con el valor mayor siendo para los pacientes con SC y el menor para los pacientes con EPOC. El índice FVC/DL_{co} tuvo el mayor valor para pacientes con SC y el menor para pacientes con FPI. El índice fue mayor para los pacientes con SC y menor para los pacientes con EPOC. El índice de desaturación sobre distancia fue mayor para los pacientes con SC y menor para los pacientes con FPI. El índice descrito por Zisman et al, fue mayor para los pacientes con SC y menor para los pacientes con FPI.

Por medio de regresión logística se encontró que existe una correlación significativa entre defunción y metros recorridos, sobretodo para el grupo de FPI, con OR 0.99 y $p=0.04$, así mismo se demostró significancia estadística para FVC y para FEV_1 con OR de 0.12 y $p=0.003$.

Se realizó un análisis multivariado con los valores basales, en donde no se encontró una diferencia significativa para defunción. La relación de la ePSAP con la DL_{co} no tuvo significancia estadística, con $p=0.092$. La relación de los metros recorridos no tuvo significancia estadística con el índice de desaturación ($p=0.065$), pero si con el índice de desaturación sobre distancia ($p=0.022$).

Por medio de ranksum, se demostró que independientemente de la enfermedad de base que presente el paciente, tener una FVC baja tiene una correlación significativa con mortalidad ($p=0.0007$), para DL_{co} ($p=0.06$), CPI ($p=0.1$), y ePSAP ($p=0.086$) no se logra significancia estadística, sin embargo se observa una tendencia.

Al dicotomizar el valor del CPI (con nivel de corte de 50), se observa una relación no significativa con mortalidad ($p=0.06$). Al hacer lo mismo con el índice FVC/DL_{co} (con nivel de corte de 1.5) se muestra un OR de 1.125 para mortalidad, aunque sin alcanzar significancia estadística ($p=0.89$).

De forma longitudinal no se cuenta con suficientes observaciones para poder evaluar la evolución de los pacientes en cuanto a FVC/DL_{co} y CPI a 12 meses, sin embargo a los 6 meses no hay diferencia en la evolución de ninguno de los tres grupos en cuanto a FVC/DL_{co} , CPI, índice de desaturación e índice de Zisman. Se encontró una diferencia en el índice de desaturación de forma longitudinal, sin embargo que no alcanza significancia estadística con $p=0.077$.

Por medio de la prueba de Fisher se encontró una relación significativa entre mortalidad y ePSAP con $p=0.042$.

Se demostró una correlación inversa para litros de FVC, en donde por cada litro que incrementa el valor, disminuye la mortalidad 0.12, con significancia estadística ($p=0.05$)

En cuanto a mortalidad, no hubo defunciones en el grupo de EPOC. Para el grupo de FPI, se encontró una relación significativa entre mortalidad y FEV_1 (0.02, 0.0015-0.40, $p=0.009$); para FVC no hubo significancia estadística (0.04, 0.0042-0.50, $p=0.012$). El índice descrito por Zisman et al mostro significancia estadística con un corte de 36. Para grupo de SC no hubo significancia estadística en ninguno de los parámetros.

En cuanto a HP, no hubo significancia estadística con ninguno de los parámetros estudiados para el grupo de EPOC. Para el grupo de FPI hubo significancia estadística con la edad (1.13, 1.01-1.27, $p=0.032$) y con el índice de desaturación (0.88, 0.77-1, $p=0.05$). Para el grupo de SC no se espera variación en significancia ya que todos los pacientes tiene HP.

9.0 DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar idiopática son dos enfermedades con características clínicas y fisiopatológicas muy diferentes, sin embargo estudios han demostrado similitudes entre las dos.¹¹ El síndrome combinado ha sido reconocido como un fenotipo de la fibrosis pulmonar idiopática; a pesar de esto presenta características clínicas y fisiopatológicas muy diferentes de esta, con un comportamiento a nivel de pruebas de función pulmonar distinto, con mayor morbilidad y mortalidad, pronóstico mas sombrío y mayor incidencia de hipertensión pulmonar grave.^{12-14, 22, 30, 31}

Desde hace mas de una década, investigadores a nivel mundial han buscado la posibilidad de detectar complicaciones de forma temprana, para poder iniciar

tratamiento de manera oportuna y así mejorar la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Los índices de pronóstico, son el resultados de varios años de investigación, y de combinaciones entre distintos resultados de pruebas de función respiratoria, que a pesar de que cada uno es diferente, tienen un fin en común, buscar extensión de la enfermedad, complicaciones y mortalidad.²¹⁻³⁶

En este trabajo buscamos realizar comparaciones del comportamiento de los diferentes índices de pronóstico entre pacientes con EPOC, FPI y SC.

En cuanto a las características basales, como era de esperarse hubo una diferencia significativa en los valores de FEV₁, FEV₁/FVC, TLC y DL_{co}, encontrando a los pacientes con EPOC con el mayor grado de obstrucción y de capacidad pulmonar total y a los pacientes con fibrosis pulmonar con mayor grado de restricción.

En vista de la afección vascular tan importante con la que cursan los pacientes con síndrome combinado, este grupo fue el que presento mayor alteración en la difusión de los gases con diferencia significativa, lo que corresponde con los hallazgos de la literatura mundial. Este grupo de paciente fue también el que tubo la mayor limitación al ejercicio, con la menor distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos.^{12,13}

Propiamente en cuanto a los índices de pronóstico, únicamente se logró encontrar una diferencia significativa para el índice fisiológico compuesto, el cual tuvo el mayor valor para los pacientes con síndrome combinado. Esto es un reflejo del grado tan importante de afección pulmonar con el que cuentan los pacientes con este fenotipo de FPI sobretudo a nivel de la difusión de los gases.^{21,22}

Nuestros resultados demostraron que independientemente del grupo, pero sobre todo para los pacientes con FPI, los metros recorridos, la FVC y el FEV₁ tiene una correlación positiva y estadísticamente significativa con mortalidad; se demostró que por cada litro que incrementa la FVC disminuye la mortalidad con OR de 0.12.²⁷⁻³⁰

A pesar de lo reportado en la literatura, nuestro trabajo no encontró una relación significativa entre la ePSAP y la DL_{co}, sin embargo si la encontró con el índice de desaturación sobre distancia con p=0.022.

Al realizar la dicotomización del CPI y del FVC/DL_{co} a pesar de no haber sido estadísticamente significativo, se encontró una tendencia de relación con mortalidad.

De forma longitudinal se encontró una diferencia, aunque no llegando a ser significativa únicamente para el índice de desaturación. La ePSAP correlacionó de forma significativa con mortalidad.

Los pacientes con FPI presentaron una correlación significativa entre el índice de desaturación y la presencia de hipertensión pulmonar.

10.0 CONCLUSIONES

Nuestro estudio buscó evaluar el comportamiento de los diferentes índices de pronóstico publicados en la literatura hasta la fecha en pacientes con EPOC, FPI y SC.

A pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre los tres grupos, si encontramos variables que de forma independiente, así como por análisis multivariado se asociaron con mortalidad.

Una limitante importante de nuestro estudio que puede haber afectado la significancia estadística de uno o varios resultados fue el número limitado de pacientes con síndrome combinado en comparación con el número de pacientes de los otros dos grupos.

A pesar de las limitaciones de nuestro trabajo, este demostró, al igual que los publicados en la literatura internacional, la utilidad de los diferentes índices de pronóstico para detectar de forma temprana hipertensión arterial pulmonar y mortalidad.

Aun se requieren más estudios para lograr validar la utilidad de estos índices de pronóstico y poder extenderlos a otras enfermedades que las tres estudiadas en este trabajo.

11.0 CUADROS, GRÁFICAS Y FIGURAS

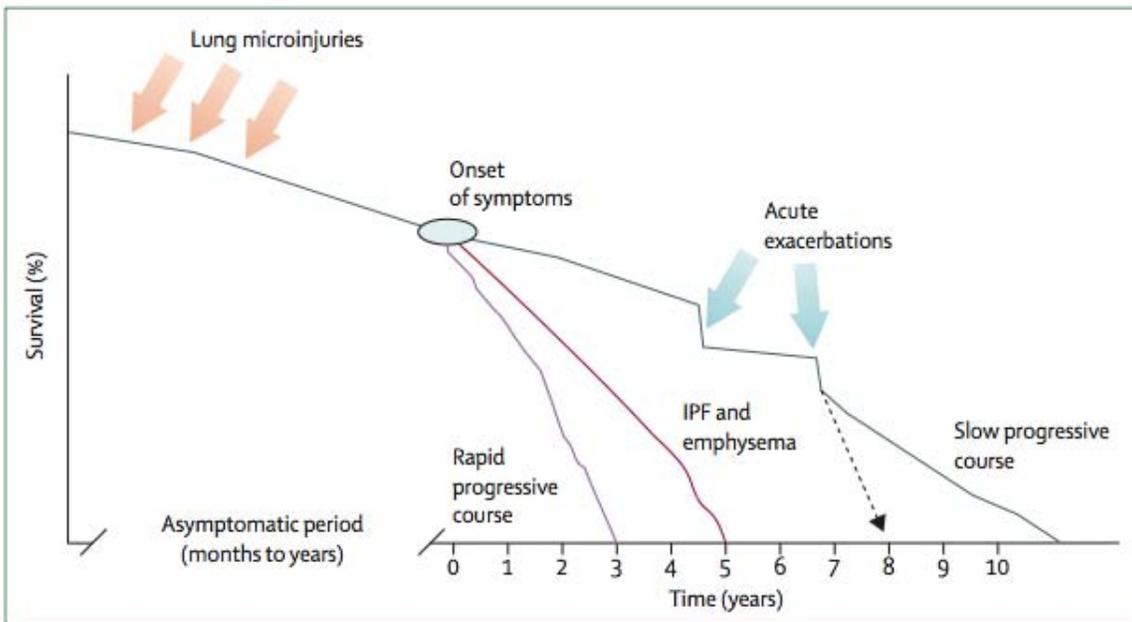


Figura 1. Fenotipos Clínicos de la FPI Se observan 3 fenotipos principales: 1) el progresor rápido (con menor supervivencia), 2) el síndrome combinado y 3) el progresor lento. Nótese que sin importar el fenotipo, las exacerbaciones provocan una disminución significativa en la supervivencia.⁷

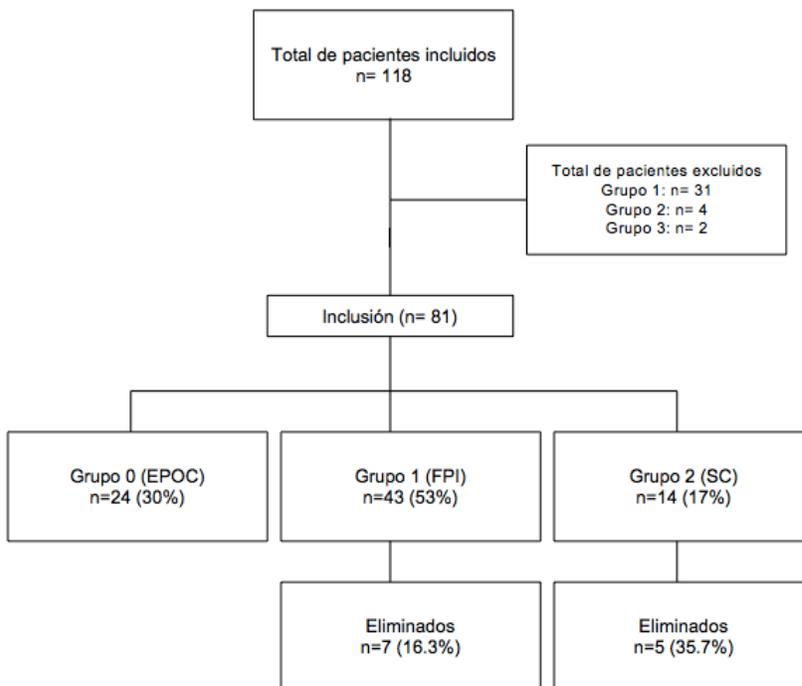


Figura 2. Pacientes del estudio.

Grupo	EPOC (1)	FPI (2)	SC (3)	p
Edad	72.6 ± 9.5	67.36 ± 8.16	65.21 ± 7.7	0.004
Hombre (%)	22 (91.6)	39 (90.7)	14 (100)	0.5
Peso (kg)	67.1 ± 9.1	70.55 ± 12	71.12 ± 11	0.44
Talla (m)	1.65 ± 0.08	7.63 ± 0.08	1.64 ± 0.09	0.540
IMC	24.6 ± 2.9	26.5 ± 3.8	26.4 ± 3.4	0.13
Índice tabáquico (Paquetes/año)	51.1 ± 35	12.4 ± 23.5	20.45 ± 17	0.0001
HAS (%)	7 (29)	13 (38.2)	1 (8.33)	0.06
DM2 (%)	3 (12.5)	11 (32.3)	3 (25)	0.12
Defunción (%)	0	7 (16.3%)	5 (35.7%)	0.121

Tabla 1. Características Demográficas.

Grupo	EPOC	FPI	SC	p
FVC (l)	2.65 ± 0.77	2.25 ± 0.77	2.21 ± 0.62	0.1
FVC (%)	74.2 ± 20	65.07 ± 19.17	61.14 ± 12.70	0.11
FEV ₁ (l)	1.08 ± 0.44	1.91 ± 0.63	1.95 ± 0.45	0.0001
FEV ₁ (%)	41.16 ± 15.8	73.26 ± 20.16	71.07 ± 12.67	0.0001
FEV ₁ /FVC	42.09 ± 10.26	85.63 ± 6.71	87.67 ± 6.74	0.0001
TLC (l)	7.16 ± 1.40	3.09 ± 0.93	3.36 ± 0.78	0.0002
TLC (%)	121.9 ± 22.29	55.6 ± 12.9	61.2 ± 7	0.0001
DL _{co} (mL CO/min/mmHg)	11.21 ± 4.75	10.40 ± 5	4.82 ± 4.28	0.04
DL _{co} (%)	47.6 ± 21.4	44.3 ± 22	28.89 ± 15.9	0.11

Tabla 2. Pruebas de función respiratoria basales.

Grupo	EPOC	FPI	SC	p
Metros	288.4 ± 125.3	405.2 ± 132.5	263.1 ± 179.8	0.002
Frecuencia Cardiaca inicial	81.9 ± 17	81.9 ± 15	81.23 ± 13.7	0.98
Frecuencia Cardiaca Final	109.8 ± 18.8	114.72 ± 16.6	107.6 ± 18.8	0.38
Frecuencia Cardiaca Máxima	109.5 ± 18.25	117.3 ± 13.2	104.5 ± 23.33	0.24
Diferencia Frecuencia Cardiaca	-27.86 ± 17	-32.8 ± 18	-27.2 ± 15	0.47
Saturación Inicial de O ₂	86.1 ± 26.3	92.7 ± 4.3	92.6 ± 3	0.43
Aporte inicial de O ₂	1.23 ± 1.7	1.7 ± 1.85	2.8 ± 2	0.24
Saturación Final de O ₂	72.7 ± 29.8	79.9 ± 7	78.4 ± 7.3	0.68
Aporte Final de O ₂	1.2 ± 1.85	2.3 ± 2.3	3.1 ± 2.3	0.08

Tabla 3. Caminata de 6 minutos basal.

FVC/DL _{co}	2±1.25	1.7± 0.79	3.4±2.8	0.29
CPI	33.34 ± 20	51.6 ± 15.8	63.7 ± 10.6	0.001
DSAT	8.5 ± 8.5	12.8 ± 6.8	14.5 ± 8	0.18
DDR	0.04 ± 0.06	0.03 ± 0.03	0.05 ± 0.05	0.22
Zisman	25.04 ± 6.2	24.9 ± 7.5	26.7 ± 9.7	0.94

Tabla 4. Índices de pronóstico Basales.

12.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases Study 2010.
2. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American Cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
3. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet* 2012; 379:1341-51.
4. Celli BR, MacNee W, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-946.
5. Stoller JK. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Eng J Med* 2002; 346(13):988-994.
6. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Eng J Med* 2004; 350(10):1005-1012.
7. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378:1949-1961.
8. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2013; 188(6):733-748.
9. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(8):343-353.
10. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015; 109:661-670.
11. Chilosi M, Poletti V, Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: Distinct horns of the same devil? *Respiratory Research* 2012; 13:3.
12. Jankovich MD, Rounds SIS. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome. *CHEST*, 2012; 141(1):222-231.
13. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, et al. Clinical Features and Outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*, 2013; 144(1):234-240.
14. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*, 2013; 22(128):153-157.
15. Meira Dias O, Guedes Baldi B, Nathan Costa A, Ribeiro Carvalho CR. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition. *J Bras Pneumol*, 2014; 40(3):304-312
16. Fontecave J, Abdulhay E, Calabrese P, Baconner P, Gumery PY. A model of mechanical interactions between heart and lungs. *Phil Trans Soc A* 2009; 367:4741-

4757.

17. Forfia PR, Vaidya A, Wiegers SE. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patients phenotypes. *Pulm Circ* 2013; Jan-Mar 3(1): 5-19.
18. Ruggiero RM, Bartolome S, Torres F. Pulmonary Hypertension in Parenchymal Lung Disease. *Heart Failure Clin* 2012; 8:461-474.
19. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermarjer D, Denton C, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 62(25), Suppl D.
20. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Rangel L, Velázquez-Uncal M, Mejía-Alfaro R, Vázquez-García JC, et al. Pruebas de función respiratoria, cual y a quien? *Neumol Cir Torax* 2011; Abr-Jun 70(2):101-117.
21. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:962-969.
22. Behr J, Demedts M, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen RPN, et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis – extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res*, 2009; 10:101
23. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram B, Han MK, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*, 2011; 38:176-183.
24. Desai S, Hansell DM, Walker A, MacDonald SLS, Chabat F, et al. Quantification of emphysema: a composite physiologic index derived from CT estimation of disease extent. *Eur Radiol*, 2007; 17:911-918.
25. Sivova N, Launay D, Wémeau-Stervinou L, De Groote P, Remy-Jardin M, et al. Relevance of Partitioning DLCO to Detect Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *PLOS ONE* 2013, octubre, 8(10).
26. Nathan SD, Shlobin O, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Function Testing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*, 2007; 131:657-663.
27. Golpe R, Pérez-de-Ilano LA, Méndez-Marote L, Veres-Racamonde A. Prognostic Value of Walk Distance, Work, Oxygen Saturation, and Dyspnea During 6-Minute Walk Test in COPD Patients. *Respir Care*, 2013; 58(8):1329-1334.
28. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, et al. Distance and Oxygen Desaturation During the 6-min Walk Test as predictors of Long-term Mortality in Patients with COPD. *CHEST*, 2008;134:746-752.
29. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 168:1084-1090.
30. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Tomoki K, Kato K, et al. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respir Med*, 2007; 101:833-838.
31. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Guillespie B, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2001; 17:647-652.

32. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Res Med*, 2007;101:2153-2159.
33. Pinheiro S, Barbosa R, Guedes B, de Melo A, Adib R, et al. Desaturation – distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics*, 2010; 65(9):841-846.
34. Ijiri N, Kanazawa H, Yoshikawa T, Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014; 9:1235-1240.
35. Zisman DA, Karlamangla AS, Kawut SM, Shlobin OA, Saggar R, et al. Validation of a Method To Screen for Pulmonary Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 2008; 133(3):640-645.
36. Morales-Villanueva CE, Morales-Cruz VG, Alonso-Martinez D, Suárez-Landa T, Mejía-Ávila M, et al. Ecocardiograma y pruebas de función respiratoria en el diagnóstico de hipertensión pulmonar en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad. *Neumol Cir Torax*, 2013; 72(2):142-146.