

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

PRESENCIA DE FOCOS DE MIOFIBROBLASTOS COMO
PREDICTORES PRONOSTICOS DE EVOLUCION Y SOBREVIDA
DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA

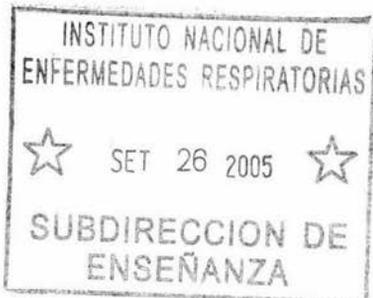
T E S I S

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

DR. ELIMELEC LAZCANO HERNANDEZ

ASESOR: DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGUEZ

CO-ASESOR: DR. DELFINO ALONSO MARTINEZ



MEXICO D.F. SEPTIEMBRE 2005

0350909



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.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Dr. Fernando Cano Valle

Director General del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Dr. José de Jesús Villalpando Casas

Director de enseñanza del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dra. María Sonia Meza Vargas

Profesor titular del curso de neumología

Dr. Jorge Salas Hernández

Subdirector de enseñanza

Dra. Renata Báez Saldaña

Jefe del Departamento de formación de recursos en salud

Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez

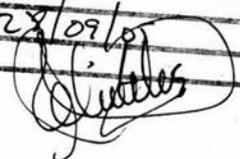
Jefe de la Clínica de Patologías Intersticiales Pabellón 01 del INER
Tutor de Tesis

Dr. Delfino Alonso Martínez

Medico Adscrito al Clínico de Patologías Intersticiales Pabellón 01
Co-Tutor de Tesis

Autorizó a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: ELMEREC LAZARNO Hdez.

FECHA: 28/09/07

FIRMA: 

DEDICATORIA:

A Dios, pues me has permitido un logro en mi vida deseado desde los 4 años de edad y porque estoy seguro que no será el único.

Papa: Te dedicó no solo mi tesis a ti, mi maestro de la vida, sino todos los logros hechos por éste tu hijo. Gracias por tus desvelos. Nunca lo olvidaré. Te amo.

Mama: Eres una de las cosas mas hermosas que tengo, el dedicarte esta pequeña parte no significa nada en comparación con lo que has hecho por mí. Te amo con todo mi corazón.

Abner, Jabib, Zabdiel, Absara: Hermanitos, no quiero ser su ejemplo por ser el mayor, pero quiero estar con Ustedes y aprender juntos siempre. Les dedico mi esfuerzo.

A quien me dió la virtud mas hermosa de la vida y la alegría mas grande de todos los días, a mi esposa Luz María y a nuestros hijos Sarita y Elito.

A todos los que lean este trabajo y valoren el esfuerzo y ejemplo de trabajo en equipo en su realización con el único fin de beneficio de las personas que se pongan en nuestras manos. Gracias y yo se los dedico.

AGRADECIMIENTOS

Al ente que no requiere estadística para saber que existe y hace posible el milagro de abrir los ojos, vivir cada día y permitirnos que nuestra levedad no lo reconozca, pero que nos da la libertad de realizar logros como este, sin El nada, con El todo...DIOS

Infinitamente a todas aquellas personas que me han acompañado y alentado a lo largo de ésta interminable, hermosa y sufrida carrera, cuyos nombres serian interminables a escribir, pero están en mi corazón

Sin ellos, grandes maestros y formadores de un Neumólogo más, no lo hubiera logrado jamás;...MIS PACIENTES

En ningún momento olvidaré decir...Gracias Dr. Carrillo por su paciencia, confianza y por creer en mí

Los agradecimientos no funcionarían solo escritos si no se tiene la humildad para reconocerlos

Así se cumple éste, uno mas de mis objetivos de vida con la finalidad de ser útil en nuestra formación, gracias;

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. RESUMEN.....	6-7
2. MARCO TEORICO	8
A. Introducción.....	8
B. Antecedentes.....	9-13
C. Justificación.....	14
3. OBJETIVO GENERAL.....	15
4. HIPOTESIS.....	15
5. MATERIAL Y METODOS.....	16
A. Universo de estudio.....	16
B. Estructura de estudio.....	16
C. Criterios de inclusión.....	16-17
D. Criterios de exclusión.....	17
E. Métodos.....	18
F. Variables.....	18-19
G. Escalas de medición y análisis estadístico.....	19
6. CONSIDERACIONES ETICAS.....	20
7. RESULTADOS.....	21-23
8. DISCUSION.....	24-26
9. CONCLUSIONES.....	27
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	28-31
11. ANEXOS: Tablas y Graficas.....	32

RESUMEN TESIS: La FPI es una enfermedad de características propias, el Standard de oro es la BPCA con características de neumonía intersticial usual (NIU). Hay pocos estudios entre histología y progresión de la FPI asociados a menor sobrevida, siendo aún controversial; La investigación en asociar la cantidad de FMF con progresión funcional respiratoria y la sobrevida, de ser significativo funcionar como factor pronóstico.

OBJETIVO GENERAL: Determinar si en nuestros pacientes, los focos de miofibroblastos tienen influencia en la evolución, pronóstico y la sobrevida de los pacientes con FPI.

MATERIAL Y METODOS: Estudio de cohorte retrospectivo, en el servicio clínico 1 del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en cincuenta y cinco pacientes diagnosticados con FPI por BPCA con seguimiento a un año, se evaluó la Capacidad vital forzada (CVF) gasometría arterial (PaO₂, y saturación), separamos respondedores, estables y no respondedores (ATS/ERS 2002) y cuantificamos los FMF con un valor de < 6 FMF y >6 FMF por laminilla.

RESULTADOS: De los 55 pacientes, 24 (43.6%) pacientes fallecieron; la sobrevida promedio de 37.83 meses. La CVF inicial 61±16.6, la PaO₂ fue 51.6±8.6 mmHg. La SaO₂ en reposo fue de 87±5.9 y en ejercicio 73±8.2 %. La sobrevida inicial tiende a ser menor a mas FMF se observan. La cuantificación de FMF no mostró diferencias en <6 FMF y >6 FMF para edad (p 0.6), tiempo de evolución (p 0.9), y LBA (p NS), PaO₂ (p 0.8), SO₂ en reposo (p 0.9) ejercicio (p 0.9), CVF (p 0.3). Por curva de Kaplan Meier se observa menor sobrevida en pacientes con > 6 FMF(Log Rank 2.52, IC 0.82 – 4.8, p 0.1).

Observamos pacientes respondedores, estables, no respondedores y grupos no clasificados con comportamiento a mejorar o deteriorar solo una prueba. Con sobrevida mayor de los que mejoraban las pruebas y estables, deterioro esperado de los que deterioraban las pruebas y menor a todos en los que deterioran la CVF como única prueba ($p = 0.1$). Agrupando respondedores/estables vs deteriorados de cualquier prueba/no respondedores hay diferencia ($p = 0.05$, Log Rank 3.5).

CONCLUSIONES: Los FMF no tienen influencia como factor pronóstico de progresión en función respiratoria o mortalidad. Tienen mejor pronóstico los que conservan estables o mejoran ambas pruebas. El empeoramiento aún de una sola prueba presenta gran mortalidad.

PALABRAS CLAVE Y ABREVIATURAS:

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Biopsia Pulmonar a cielo abierto (BPCA)

Neumonía intersticial usual (NIU)

Focos de Miofibroblastos (FMF)

Capacidad vital forzada (CVF)

Presión Arterial de Oxígeno (PaO_2)

Saturación Arterial de Oxígeno (SaO_2)

Focos por laminilla (FPL)

Difusión de monóxido de carbono (DLCO)

1.- MARCO TEORICO

A. INTRODUCCION

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o alveolitis fibrosante criptogénica (AFC) es una enfermedad pulmonar intersticial (EPI), definida actualmente como un desorden clínico con características propias diferentes al resto de las enfermedades intersticiales¹ de etiología desconocida a pesar de los logros realizados en su estudio¹³. El diagnóstico actualmente se basa en criterios clínicos y paraclínicos mayores y menores revisados en la última clasificación^{1,2} **(CUADRO 1)**. La presencia de todos los criterios mayores y al menos 3 criterios menores hace el diagnóstico clínico la FPI. ¹ El diagnóstico definitivo es realizado identificando características de neumonía intersticial usual (NIU) en la biopsia pulmonar a cielo abierto (BPCA).

CAMBIOS HISTOLOGICOS CARACTERISTICOS

Histológicamente el patrón de la NIU se caracteriza por heterogeneidad que incluye inflamación crónica en parches (alveolitis) al inicio de la enfermedad, progresión del daño (pequeños agregados de miofibroblastos proliferando y focos de fibroblastos) y fibrosis (colágeno denso y cambios de panal de abeja)³.

B. ANTECEDENTES

CARACTERISTICAS GENERALES IMPORTANTES DE MENCION

La **incidencia y prevalencia** precisa no se conoce, Lo esperado es la progresión de la enfermedad a deterioro y muerte, se estiman 3-6 casos por 100,000 habitantes en la población genera. ^{4,5} La población afectada es mayor en los pacientes masculinos que en femeninos. ⁶ A 5 años una sobrevivida de 30-50 %⁷ o de 47.5 meses a partir del resultado de la biopsia, con un promedio de 3.2 y 5 años⁷.

Se han identificado **factores de riesgo** para el desarrollo de la FPI que incluyen: Tabaquismo⁸, exposición a fármacos comúnmente prescritos en la práctica médica⁹, broncoaspiración crónica secundaria a reflujo gastroesofágico¹⁰, factores ambientales ⁷, agentes infecciosos¹¹, predisposición genética ^{12,13}.

Clínicamente se caracteriza por predominar en pacientes adultos mayores de 50 años, inicio insidioso, tos no productiva, paroxística, refractaria a antitusivos y disnea progresiva, siendo este último el más común, reportando su aparición hasta 6 meses antes de su identificación. La exploración física revela estertores conocidos como "velcro" o "crepitantes", que se caracterizan por ser secos, bilaterales, subescapulares, que con la progresión de la enfermedad se extienden a regiones superiores; los dedos en palillo de tambor son identificados en 25-50% de los pacientes¹⁴. La cianosis, cor pulmonale y sus características son datos clínicos de fases avanzadas^{14, 15}.

Las pruebas de laboratorio y serológicas no son diagnósticas, son utilizadas para descartar otras causas de enfermedad pulmonar intersticial o para

orientar acerca del avance de la enfermedad (policitemia, hipertensión pulmonar, etc.).¹⁶

No existen alteraciones específicas en los análisis sanguíneos. La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) suele estar elevada, los anticuerpos antinucleares son positivos en el 20% de los pacientes y el factor reumatoide en el 25%. Asimismo, puede detectarse aumento de las IgG, e inmunocomplejos circulantes.

Radiologicamente es importante la presencia de imágenes reticulares asimétricas bilaterales, predominio basal, comúnmente asociadas con disminución de los volúmenes pulmonares. Las opacidades alveolares confluentes son raras¹⁷.

La **Tomografía Computada de Alta Resolución (TCAR)**, el patrón reticular es el más característico, predominio periférico y subpleural, puede tener una cantidad variable de opacidades en vidrio despolido usualmente limitadas en extensión. Las áreas de involucro severo se observan bronquiectasias por tracción y panal de abeja subpleural¹⁸.

Las **pruebas de función respiratoria** compatibles con proceso restrictivo (Capacidad vital forzada y capacidad pulmonar total reducida) por pletismografía¹⁹. La **difusión de monóxido de carbono (DLCO)** es reducida, en reposo los gases arteriales traducen hipoxemia debido a la desigualdad ventilación/perfusión siendo fisiológicamente la **prueba de ejercicio cardiopulmonar** mas sensible que en reposo para la detección de anormalidades de transferencia de oxígeno, además de un parámetro sensible para el monitoreo del curso de la enfermedad²⁰.

La hipertensión pulmonar en reposo es rara en los estadios iniciales de la enfermedad, pero es común en ejercicio. Cuando la CVF es menor al 50% o la DLCO cae por debajo de 45% del predicho, la hipertensión pulmonar en reposo es de esperarse²¹.

Los **indicadores de mayor sobrevida** reportados incluyen: edades jóvenes (<50 años), género femenino, un periodo sintomático corto previo al diagnóstico, preservación de función respiratoria, ausencia de vidrio despulido y opacidades reticulares en la tomografía de alta resolución (TCAR), linfocitosis (20-25%) en el lavado broncoalveolar (LBA) y una respuesta benéfica o enfermedad estable de 3 a 6 meses después de iniciar tratamiento esteroideo^{21, 22}. Los **indicadores de corta sobrevida** incluyen: Incremento de neutrofilos (>5%) o eosinofilos (>5%) en el LBA²³, falla a la respuesta a la terapia inmunosupresora y la extensión de fibrosis en la TCAR²⁴.

HISTOPATOLOGIA

Histológicamente, después del inicio del daño, el epitelio alveolar inicia con el proceso de reparación con el objetivo de restaurar la integridad de la barrera, en la FPI este proceso parece ser lento y alterado provocando una importante destrucción de la integridad del epitelio alveolar, se cree que esta disfunción provoca liberación de algunas citoquinas y factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCP), factor de crecimiento transformante beta (FCT-b), factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), los cuales son mediadores en

el desarrollo de la fibrosis pulmonar²⁵. Recientes estudios, sugieren que las células epiteliales alveolares son la primer fuente envuelta en la liberación de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la migración y proliferación de fibroblastos y diferenciación de miofibroblastos los cuales han sido encontrados como causantes principales de elevación de la expresión del gen del procolágeno tipo I en modelos animales con daño pulmonar y fibrosis²⁶

La correlación entre las características histológicas y funcionales de la FPI asociadas a riesgo de progresión y muerte aun es controversial y mal definida²¹. La hipótesis más apoyada sugiere que el pronóstico y respuesta a la terapia es determinada por la extensión de la celularidad vs fibrosis. Talmadge King²⁷ ha encontrado relación importante del índice de tejido conectivo/granulación como predictor en la sobrevida de los pacientes con FPI, sin embargo con seguimiento clínico funcional limitado. Las características histopatológicas y las áreas afectadas en número correlacionan directamente con el pronóstico, donde el nivel de mayor inflamación es menos predictivo²⁸

Recientemente se ha hecho una distinción entre las áreas de fibrosis de las lesiones caracterizadas como "viejas" con áreas de colágeno acelular y pequeños agregados de fibroblastos en el tejido conectivo mixoide llamados "focos de fibroblastos"^{3,4}. En la FPI existe la hipótesis de la llamada "enfermedad fibroblastica-epitelial" donde en estadios tempranos de la enfermedad hay menos involucro pulmonar y es caracterizado predominantemente por celularidad y fibrosis mínima, en la enfermedad avanzada un gran número de alvéolos son destruidos por fibrosis con grados variables de celularidad³⁰. Esta hipótesis ha sido modificada proponiendo que en estadios tempranos en la NIU hay focos de

fibroblastos como manifestación de daño pulmonar inicial, eliminándose a la alveolitis como causa del estadio final de la fibrosis, sino la asociación del daño epitelial y su proceso de reparación mas la proliferación continua de fibroblastos llamándose “**focos de miofibroblastos**” (FMF)³.

Una reciente hipótesis de causa de FPI sugiere que un estímulo no identificado produce repetidos episodios de daño pulmonar agudo llevando a eventos de curación con reparación por fibrosis con la consecuente pérdida de la función pulmonar; Si esta hipótesis prueba ser cierta, una efectiva estrategia terapéutica encaminada a modular la activación de las células epiteliales, la replicación fibroblástica y el depósito de matriz podría disminuir el proceso inflamatorio y la progresión.

Así los predictores de sobrevida descritos incluyen el factor tejido conectivo/granulación que corresponde al grado de depósito de tejido de granulación en el espacio alveolar y extensión de tejido conectivo joven dentro de los focos de fibroblastos²⁷

C. JUSTIFICACIÓN

Así como se ha definido previamente los factores de mayor y menor sobrevida de los pacientes con FPI, también se define a la fecha factores que definen la respuesta de la enfermedad al tratamiento y a la progresión de la enfermedad².

El trabajo realizado por Nicholson, relacionado con los focos de miofibroblastos²⁹, encontró relación significativa entre la cantidad focos de miofibroblastos y su asociación con la disminución de la capacidad vital y DLCO a los 6 meses. Se ha observado que de la evaluación y cuantificación de las variables de forma individual solo el factor tejido conectivo/granulación fue un predictor significativo de sobrevida según King²⁷, mas aún, las características específicas que predicen sobrevida fueron el grado de deposito de tejido de granulación en el espacio alveolar y la extensión de tejido conectivo joven presente en los focos de fibroblastos. En base a los resultados bibliográficos obtenidos y la limitación de los mismos, la decisión de la investigación, con base principal en la observación y asociación de la cantidad de focos de miofibroblastos en la progresión funcional respiratoria y la modificación de la sobrevida, de ser significativo utilizarlos como factor pronostico pudiendo ser determinados desde el momento del diagnóstico histológico.

2. OBJETIVO GENERAL:

Determinar si en nuestros pacientes, los focos de miofibroblastos tienen influencia en la evolución, pronóstico y la sobrevida de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

3. HIPÓTESIS:

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tienen mayor deterioro en la progresión funcional respiratoria y menor sobrevida a mayor cantidad de focos de miofibroblastos observados en la biopsia pulmonar.

4. MATERIAL Y METODOS:

A. Universo de estudio:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el servicio clínico 1 del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) a cincuenta y cinco pacientes con diagnóstico de FPI por BPCA y que contaban con seguimiento a un año, con expediente clínico completo, radiológico, gasométrico y pruebas de función respiratoria.

B. Estructura de estudio

Diseño de estudio: Investigación clínica, cohorte retrospectiva.

Tipo de estudio: Por ejes de Feinstein podemos clasificarlo en.

Observacional

Retrospectivo

Longitudinal

Descriptivo

C. Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de FPI realizado por consenso en la clínica de fibrosis pulmonar del INER de acuerdo los criterios diagnósticos de la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) del 2002 y tengan seguimiento en la consulta externa.

2. Que cuenten con BPCA al momento del diagnóstico con Características de NIU.
3. Contar en el expediente clínico con exámenes de laboratorio que incluyan CVF, PaO₂, SaO₂ en reposo y ejercicio por gasometría o pulsoximetría al momento del diagnóstico, cuantificación de focos de miofibroblastos en la BPCA como < 6 ó > 6 FMF.
4. CVF, PO₂, SaO₂ reposo y ejercicio por gasometría o pulsoximetría a un año de seguimiento.

D. Criterios de Exclusión:

1. Que cursen con otro tipo de fibrosis pulmonar.
2. Datos del paciente o pruebas funcionales incompletas por problema administrativo o por imposibilidad del paciente de realizar alguna prueba.
3. Que no tengan BPCA.

E. METODOS:

Se realizó una revisión de expedientes con diagnóstico de FPI que tuvieran un mínimo de 12 meses de seguimiento posterior al diagnóstico y que cumplieran los criterios de inclusión.

Se tomaron en cuenta las pruebas de función respiratoria, básicamente la CVF, por gasometría arterial la PaO₂, y saturación arterial de oxígeno en reposo y en ejercicio por pulsoximetría o gasometría en la prueba de ejercicio cardiopulmonar de 6 minutos, mismas mediciones realizadas a los 12 meses de seguimiento.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo al consenso ATS/ERS en respondedores, estables y no respondedores, se considero como respondedores a los pacientes que presentaban un incremento igual o mayor al 10% en la CVF, aumento mayor al 4% de la SaO₂ o PaO₂. Estables cuando no existía mejoría mayor al 10% de la CVF, mas del 4% de la SaO₂ o PaO₂ y no respondedores cuando presentaron una disminución mayor al 10% en la CVF y una caída en la SaO₂ o PaO₂ mayor al 4%.

Realizamos la cuantificación de los FMF por el morfólogo del INER con referencia en cuantificaciones publicadas con un valor de 6 o menos FPL y valor mayor de 6 FPL ²⁹

F. Variables: se determinaron en el estudio las siguientes:

Edad: Variable numérica

Genero: Variable dicotómica

Evolución: Variable numérica. Determinando como evolución el tiempo en meses desde que los pacientes fueron diagnosticados por BPCA.

% Predicho CVF: Variable numérica

PaO₂: Variable numérica

Sat. O₂: Variable numérica

Sat. O₂ ejercicio: Variable numérica

Focos de miofibroblastos < 6 focos y > 6 focos: Variable numérica

G. ANALISIS ESTADISTICO:

Los datos recabados tanto del expediente clínico y de fisiología pulmonar, se encuentran vaciados en una hoja de captura y en una matriz de datos del paquete estadístico SPSS versión 10.0 PARA Windows.

Se analizaran los datos sobre la base del tipo y distribución de las variables; para las variables categóricas y ordinales se utilizarán frecuencia relativas, para las variables numéricas continuas o discretas se utilizo promedio aritmético y desviación estándar cuando la variable adopte una distribución Gausiana y como medida de tendencia central y de dispersión cuando la variable adopte una distribución no paramétrica; se efectuara el análisis tanto para el grupo total y estratos. Se realizara la construcción de una curva de sobrevida de Kaplan-Meier para calcular la sobrevida media tanto en el grupo total como en los diferentes estratos y de observar una diferencia en la media de sobrevida se aplicara la prueba de Log Rank para documentar si es estadísticamente significativa, se aceptara una alfa de 0.05 para considerarse estadísticamente significativa, así como una $p < 0.05$

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio es de tipo retrospectivo, no presenta problema ético puesto que la revisión será específicamente sobre los expedientes y la base de datos de la clínica de enfermedades intersticiales del INER. Los datos requeridos de las laminillas de las biopsias ya han sido revisados y recabados. No hay riesgos reales para los pacientes, por lo que no consideramos necesario la firma de una carta de consentimiento informado.

Proyecto aprobado en el comité de ciencia y bioética con número C28-05

6. RESULTADOS:

Se incluyó a 55 pacientes diagnosticados por BPCA, con seguimiento durante 12 meses. Recabamos las pruebas funcionales básicamente CVF, PaO₂, SaO₂ en reposo y en ejercicio al momento del diagnóstico histopatológico y a los 12 meses de seguimiento en la clínica de enfermedades intersticiales del INER.

De acuerdo al consenso de la ATS/ETS clasificamos a los pacientes en respondedores, estables o no respondedores.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES. (TABLA 1)

De los 55 pacientes, 24 (43.6%) pacientes fallecieron y 31 (56.37%) pacientes se encuentran vivos; La edad promedio de la población se encontró en 60.6 ± 9.5 años. Por tiempo de evolución desde el inicio de su enfermedad se encontró en 26 ± 24 . En el LBA la diferencial mostró: Macrófagos $72.5 \pm 19.2\%$, Linfocitos 19.6 ± 15 , neutrofilos $2 \pm 3.1\%$ y eosinofilos $1.9 \pm 2.9\%$. El porcentaje inicial de la CVF inicial promediaba 61 ± 16.6 , Gasometricamente la PaO₂ promediaba 51.6 ± 8.6 mmHg. La saturación de O₂ en reposo se encontró en 87 ± 5.9 y en ejercicio $73 \pm 8.2 \%$.

En cuanto a género 44 (80%) pacientes fueron hombres y 11 (20%) mujeres. Los FMF cuantificados en la población estudiada, 25 (45%) de los pacientes tuvieron < 6 FPL y 30 (55%) pacientes tuvieron > 6 FPL. La mayoría de los pacientes se presentaron con hipocratismo digital (73%). Antecedente de tabaquismo lo presentaron 33 (60%) pacientes siendo fumadores actuales 29

(88%) de todos los pacientes. El tiempo de supervivencia promedio fue de 37.83 meses (25.6 – 50.03). De los pacientes que fallecieron 11 tenían < 6 FMF en la biopsia y 13 > 6 FMF y los vivos con < 6 FMF 9 pacientes y > 6 FMF 17 pacientes, aunque se observa tendencia de menor supervivencia y mayor mortalidad, no se observa diferencia significativa (p 0.11). **(TABLA 2)**

Las características de los pacientes relacionadas con la cuantificación de FMF, no se encontró diferencias entre los pacientes con <6 FMF y los pacientes >6 FMF, no siendo significativo el análisis en edad (p 0.6), tiempo de evolución (p 0.9), LBA, Macrófagos (p 0.1), Linfocitos (p 0.2), Neutrófilos (p 0.04), Eosinófilos (p 0.6), PaO₂ (p 0.8) y SO₂ en reposo (p 0.9) y ejercicio (p 0.9), ni con la CVF (p 0.3).

Realizamos una curva de mortalidad por Kaplan Meier relacionando ambos grupos por focos, observando la tendencia a menor supervivencia en aquellos pacientes con > 6 FMF, hasta con 10 meses de diferencia, sin embargo sin significancia estadística (Log Rank 2.52, IC 0.82 – 4.8, p 0.1) **(GRAFICA 1)**.

CLASIFICACION POR EVOLUCION FUNCIONAL

Clasificamos a los pacientes de acuerdo a los criterios de la ATS/ERS en respondedores (2 pacientes), estables (5 pacientes) y no respondedores (14 pacientes), pero un gran rubro de pacientes (15 pacientes) presentaban comportamiento a mejorar CVF y empeorar O₂ (9 pacientes) y otro grupo en el cual la CVF permanecía igual o empeoraba y mejoría de la PaO₂ (6 pacientes) grupos no definidos por la ATS/ERS **(TABLA 4)**.

Realizamos una grafica de sobrevida en los 5 grupos para observar su comportamiento encontrando una mayor sobrevida en aquellos pacientes que mejoraban ambas pruebas (respondedores) y los estables, sin muertes en ambos grupos, con el deterioro esperado en los pacientes que empeoraban ambas pruebas (no respondedores), nos llamó la atención el observar tendencia a tener la menor sobrevida de las 5 curvas aquellos pacientes que empeoraba mas la CVF como única prueba, con una diferencia de hasta 10 meses comparada con la curva de no respondedores (p 0.1). **(GRAFICA 2)**

GRUPO DE PACIENTES MEJORADOS/ESTABLES Vs TODOS LOS DEMAS

En base a los resultados obtenidos, teniendo en cuenta la definición poco clara de los pacientes que empeoran o mejoran una de las dos pruebas, agrupamos a los pacientes que empeoraban cualquiera de las pruebas, dejando en otro grupo a los pacientes estables y mejorados graficándolos en mortalidad donde hallamos estadísticamente significancia (p 0.05, Log Rank 3.5) **(GRAFICA 3)**.

Finalmente relacionamos el deterioro de la CVF y SO_2 con los FMF **(GRAFICA 4)** sin encontrar análisis significativo (p 0.9).

7. DISCUSIÓN:

La FPI es una enfermedad progresiva y mortal, con un promedio de vida de 40 meses. El involucro de factores histopatológicos, genéticos incluyendo los FMF en la patogénesis de la enfermedad con la finalidad de hallar una forma de tratamiento permanece aún en estudio. Nuestro objetivo de trabajo como se refiere en su desarrollo fue básicamente encontrar la relación de los FMF con la evolución y sobrevida de los pacientes en cuanto a función pulmonar y gases sanguíneos, relación encontrada en la investigación realizada por Talmadge King²⁷, en donde además de relacionar los FMF con la sobrevida, relacionó la celularidad total en el corte de tejido, la celularidad intralveolar y la fibrosis como tal para asociarlas a mortalidad prematura de los pacientes con FPI sin encontrar diferencias significativas ($P > 0.1$), solo encontrándola con el factor tejido conectivo/granulación ($p < 0.05$), pero sin seguimiento de los pacientes para demostrar el impacto a la evolución, motivo principal del nuestro trabajo. En nuestro estudio las características iniciales de los pacientes identifican la tendencia a la menor sobrevida de los pacientes analizados a mayor cantidad de focos vistos en la laminilla, sin embargo, la diferencia no es significativa estadísticamente tanto en la curva de mortalidad o en características tales como edad, género, LBA, CVF o gases arteriales. El estudio de Nicholson, uno de los principales autores, en el estudio de los FMF, asocio dichos focos con el seguimiento a 6 meses de CVF y DLCO encontrando mayor asociación de la CVF al deterioro como factor pronóstico²⁹ y que la asociación de la FPI con el tabaquismo tenía mayor impacto en la mortalidad, pero no fue relacionado con los

FMF, de ahí nuestro interés por relacionar la cantidad de FMF con el antecedente de tabaquismo o con los pacientes con FPI y fumadores activos al momento del diagnóstico con resultados no significativos, en nuestro estudio a diferencia de lo reportado, no encontramos relación con el tabaquismo, tanto antecedente, como con tabaquismo activo en la evolución de los pacientes con FPI, ni tampoco con otras características presentadas por los pacientes tales como el hipocratismo, presente en el 78% de los pacientes al momento de su diagnóstico. Con estos resultados y ante la discordancia encontrada con trabajos previos, al analizar a nuestros pacientes, encontramos que una gran grupo de ellos no se situaban dentro de los criterios de la ATS/ERS para clasificar a los pacientes en respondedores, estables o no respondedores, observando grupos de pacientes que tenían mejoría de la CVF y empeoraban la PaO₂ o deterioro de la CVF y mejoraba su PaO₂, saliendo de los estratos de clasificación de los consensos vigentes. Estos grupos fueron analizados de acuerdo a sobrevida de cada uno de ellos encontrando curvas de mortalidad diferentes, siendo de peor pronóstico en aquellos que empeoran la CVF como única prueba, incluso mayor mortalidad que en aquellos que empeoran ambas pruebas permaneciendo con menor probabilidad de fallecer aquellos que conservan ambas pruebas estables o las mejoran, por lo que el clasificar a los pacientes que mejoran una de las dos pruebas como mejorados o respondedores es erróneo, sino más bien de acuerdo a nuestro estudio deben ser clasificados dentro de los no respondedores ya que la significancia estadística al clasificarlos de esta manera es positiva (p 0.05). Los hallazgos encontrados en nuestro estudio nos ponen a discusión los antes publicado en cuanto a la representatividad de los FMF y su influencia en la

mortalidad de los pacientes con FPI no encontrando en nuestro estudio trascendencia en la evolución o sobrevida aunque se muestre la tendencia, la diferencia de sobrevida de 10 meses entre uno y otro grupo muestra importancia en la evolución de los pacientes, por otro lado refuerza el concepto de que la CVF sí funciona como factor pronóstico por sí solo, pero no asociada a los FMF puesto que los grupos no fueron diferentes significativamente y finalmente surge la interrogante de la rigidez de clasificación de la ATS/ERS de los pacientes, sugiriendo así la posibilidad de la revisión de dichos criterios. Sin embargo consideramos que dichos resultados aún deben ser sujetos a más estudios para dar mayor peso.

8. CONCLUSIONES:

- Los focos de Miofibroblastos no son útiles como factor pronóstico de función respiratoria ni en la curva de mortalidad.
- Se encontró gran heterogeneidad en la evolución, independientemente de los FMF, siendo mas afectados los pacientes con deterioro principalmente de la CVF, seguidos de los pacientes que empeoran ambas pruebas y los que empeoran la PaO₂, teniendo mejor pronostico aquellos que conservan estables o mejoran ambas pruebas.
- Los pacientes con empeoramiento aún de una sola prueba presentan gran mortalidad.
- Datos que deberán ser comprobados ya que no se ha referido en ningún artículo el comportamiento descrito.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. American Thoracic Society. 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
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664
3. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301–1315
4. Iwai, K., T. Mori, N. Yamada, M. Yamaguchi, and Y. Hosoda. 1994. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150:670–675
5. Scott, J., I. Johnston, and J. Britton. 1990. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case control study of environmental exposure to dust. *Br. Med. J.* 301:1015–1017.
6. Johnston, I. D. A., R. J. Prescott, J. C. Chalmers, R. M. Rudd, and for the Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. 1997. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 52:38–44
7. Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444–449

8. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35: 171–180

9. Hubbard, R., A. Venn, C. Smith, M. Cooper, I. Johnston, and J. Britton. 1998. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157:743–747

10. Tobin, R. W., C. E. Pope II, C. A. Pellegrini, M. J. Emond, J. Sillery, and G. Raghu. 1999. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (In press)

11. Egan, J. J., A. A. Woodcock, and J. P. Stewart. 1997. Viruses and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 10:1433–1437

12. Raghu, G., and Y. N. Mageto. 1998. Genetic predisposition of interstitial lung disease. In T. E. King, Jr., and M. I. Schwarz, editors. *Interstitial Lung Disease*, 3rd ed. B.C. Decker, Hamilton, ON, Canada. 119–134

13. McAnulty, R. J., and G. J. Laurent. 1995. Pathogenesis of lung fibrosis and potential new therapeutic strategies. *Exp. Nephrol.* 3:96–107

14. Johnston, I. D. A., R. J. Prescott, J. C. Chalmers, R. M. Rudd, and for the Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. 1997. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 52:38–44

15. Panos, R. J., R. Mortenson, S. A. Niccoli, and T. E. King, Jr. 1990. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am. J. Med.* 88:396–404
16. Scadding, J. G., and K. F. W. Hinson. 1967. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs): correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 22:291–304
17. Guerry-Force, M. L., N. L. Mueller, J. L. Wright, B. Wiggs, C. Coppin, P. D. Pare, and J. C. Hogg. 1987. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135:705–712
18. Swensen, S., G. Aughenbaugh, and J. Myers. 1997. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 205:229–234
19. Wells, A. U., D. M. Hansell, M. B. Rubens, J. B. Cailles, C. M. Black, and R. M. du Bois. 1997. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:1657–1664
20. Fulmer, J. D., W. C. Roberts, E. R. von Gal, and R. G. Crystal. 1979. Morphologic physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 63:665–676
21. Campbell, E. J., and B. Harris. 1981. Idiopathic pulmonary fibrosis [Clinical Conference]. *Arch. Intern. Med.* 141:771–774
22. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch III J, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063–1072

23. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:1-8
24. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 450-454
25. Selman M, Pardo A. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:S93-7
26. Zhang K, Rekhter MD, Gordon D, Phan SH. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. A combined immunohistochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1994;145:114-25
27. King T Jr, Schwarz M, Brown K, Tooze J, Colby T, Waldron J, Flint A, Thurlbeck W, Cherniack R. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025-1032
28. King Jr TE, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025-32
29. Andrew G.N, Laura GF, Thomas VC, Roland M, David MH, Athol UW. The Relationship Between Individual Histologic Features and Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J resp and Crit Care Med* 2002; 166; 173-177
30. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136-151

Cuadro 1. Criterios clínicos mayores y menores para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (ATS 2002)

CRITERIOS MAYORES

1. Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial, tales como toxicidad por medicamentos o drogas, exposición ambiental y enfermedades de tejido conectivo
2. Estudios de Función pulmonar anormal que incluyen evidencia de restricción (Capacidad Vital disminuida frecuentemente con incremento del índice VEF1/CVF) y alteración del intercambio gaseoso (Incremento en el gradiente Alveolo-Arterial de O₂ con Difusión de monóxido de carbono disminuida en reposo o ejercicio).
3. Anormalidades reticulares bibasales con opacidades en vidrio despulido mínimas en la Tomografía de Alta Resolución (TCAR).
4. Biopsia pulmonar transbronquial que no muestre características de un diagnóstico alternativo.

CRITERIOS MENORES

1. Edad mayor de 50 años
2. Inicio insidioso de disnea inexplicable al ejercicio
3. Duración de la enfermedad por mas de 3 meses
4. Estertores inspiratorios bibasales (estertores en "velcro")

10. TABLAS:

Tabla 1. Características generales basales pacientes con FPI				
Edad 60 ± 9.5			Evolución 26 ± 24	
LBA	Macrófagos	Linfocitos	Neutrofilos	Eosinofilos
	76 ± 15.5	19.6 ± 15.9	2 ± 3.1	1.9 ± 2.9
PFR	CVF	PaO₂	Sat. O₂ R	Sat.O₂ E
	61 ± 16.6	51.6 ± 8.6	87 ± 5.9	73 ± 8.2

Tabla. 2 Características generales pacientes con FPI

Genero Rel. 4:1	Hombres 44 (80%)	Mujeres 11 (20%)
Focos Miofibroblastos	<6 FPL 25 (45%)	> 6 FPL 30 (55%)
Hipocratismo	Presente 43 (78%)	Ausente 12 (22%)
Tabaquismo	Si 33 (60%)	No 22 (40%)
Fumadores actuales	Si 4 (12%)	No 29 (88%)

Tabla 3. Características por focos de miofibroblastos

Valor	< 6 FMF	>6 FMF	P
Edad	59 ± 10	61 ± 8	0.6
Evolución	26 ± 21	26 ± 26	0.9
Macrófagos	72 ± 19	79 ± 10	0.1
Linfocitos	22 ± 19	17 ± 4	0.2
Neutrófilos	3 ± 3.7	1 ± 2	0.04
Eosinófilos	2 ± 3	1 ± 2	0.6
PaO₂	51 ± 8	51 ± 9	0.8
Sat. O₂ Reposo	87 ± 5	87 ± 6	0.9
Sat. O₂ Ejercicio	73 ± 8	73 ± 8	0.9
CVF	63 ± 14	59 ± 18	0.3

Tabla 4. Clasificación por evolución funcional pacientes con FPI

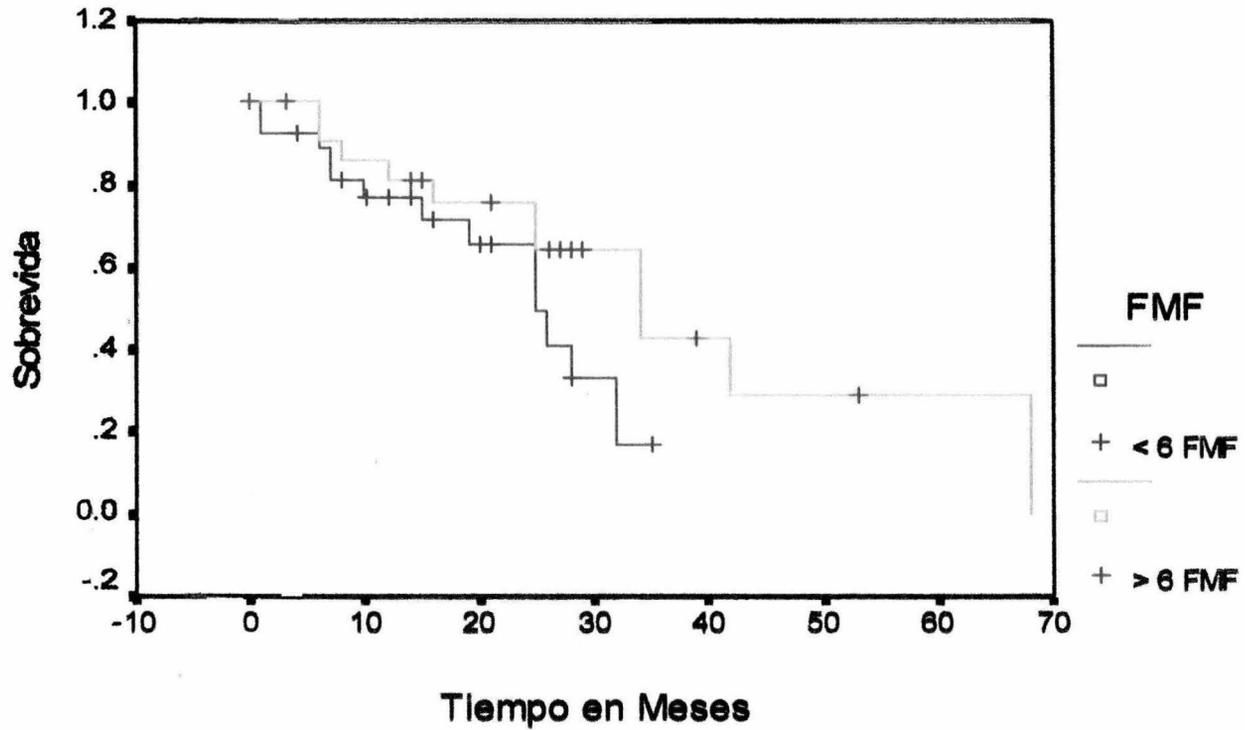
Grupo			
Valor		Frecuencia	%
	Respondedores	2	5.6
	No respondedores	14	38.9
	Estables	5	13.9
	Mejor CVF/peor O2	9	25
	Mejor O2 /Peor CVF	6	16.7
	Total	36	100

Tabla 5. Grupo de pacientes respondedores, Estables Vs Todos los demás

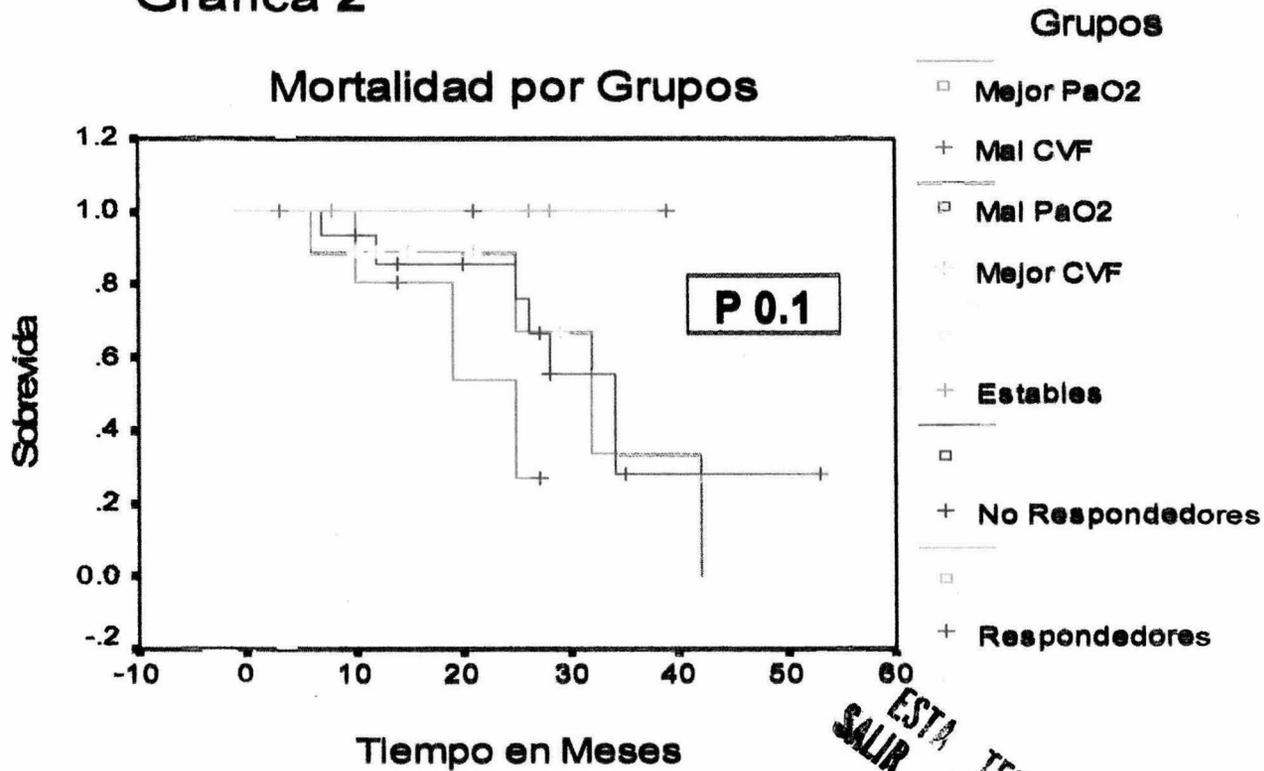
Focos de Miofibroblastos (FMF)			
	<6	>6	Total
Respondedores / estables	4	3	7
No respondedores / demás	13	16	29
Total	17	19	36
<i>OR 1.6 (IC 0.31 – 8.6)</i>			

Grafica 1

Sobrevida por Focos de Miofibroblastos



Grafica 2

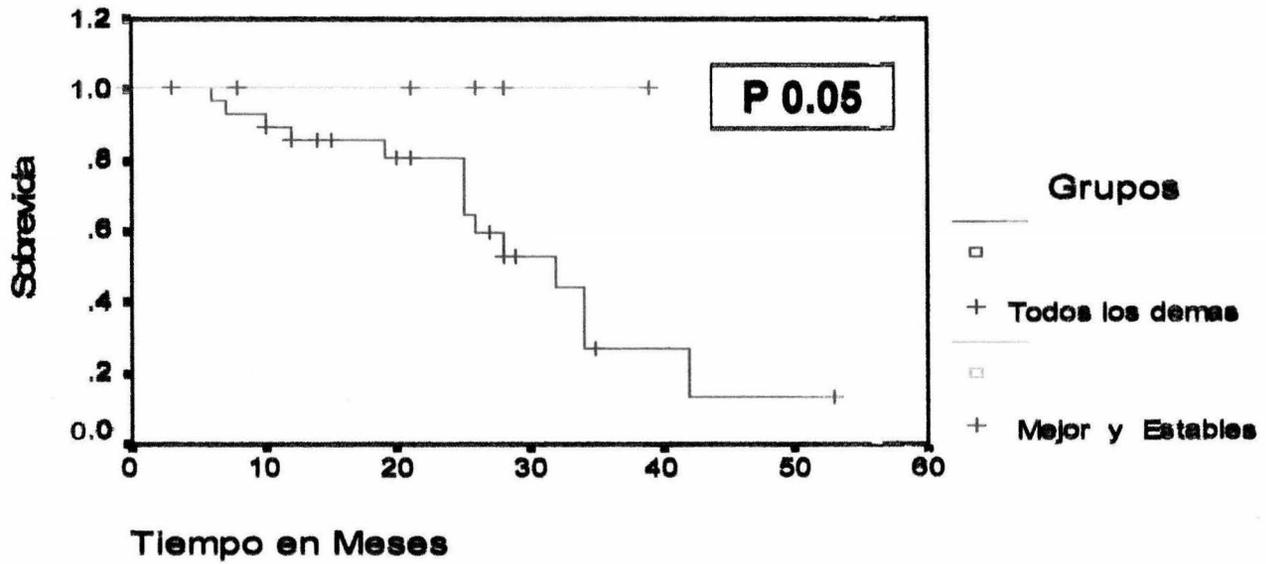


ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

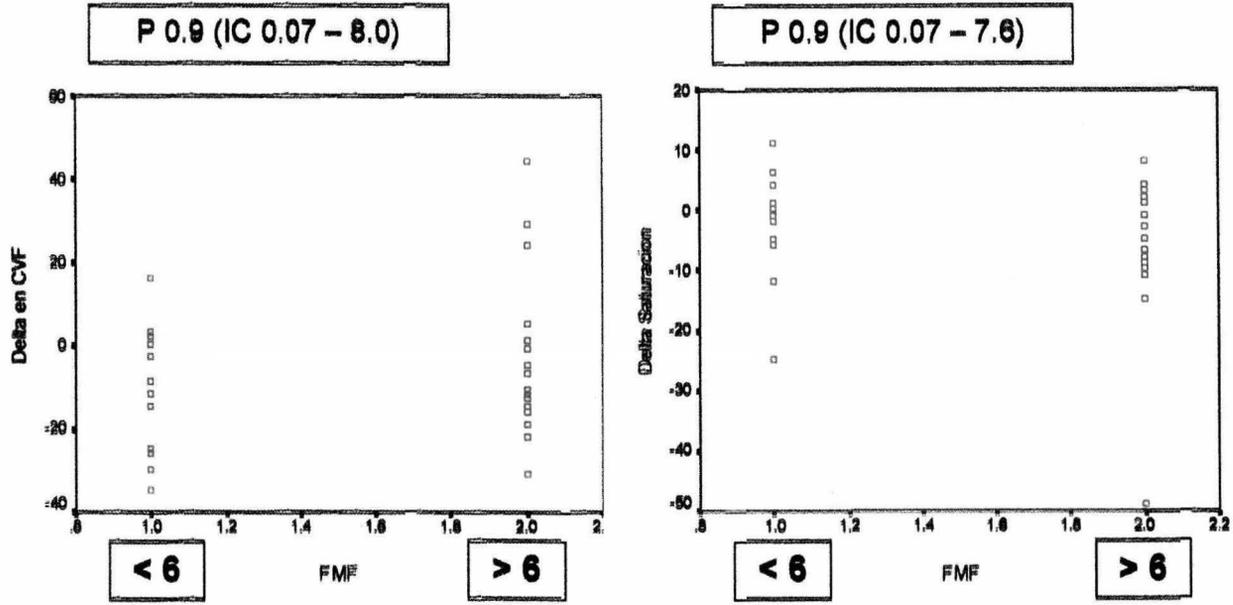
Grafica 3

Mortalidad por Grupo de Pacientes

Mejorados, Estables Vs Todos los demas



Grafica 4. Comportamiento Funcional (CVF y Saturación O₂) de los pacientes de acuerdo a número de FMF



Delta de CVF y Saturación O₂ de acuerdo a criterios de ATS/ERS