



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
SECRETARIA DE SALUD

**“CONCORDANCIA TOMOGRÁFICO-HISTOLÓGICA EN PACIENTES
CON NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA (NINE) EN UNA
COHORTE HOSPITALARIA”**

T É S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR JOSÉ LUIS MIGUEL REYES

TUTOR: **DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA**
CO-TUTORES: **DR. HEIDEGGER N. MATEOS TOLEDO**
DRA. IVETTE BUENDIA ROLDAN



MÉXICO, D.F.
2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO CONACYT EN NEUMOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ASESOR DE TESIS

DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

JEFE DEL SERVICIO CLÍNICO DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES DEL PULMON

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la capacidad para desarrollar una de las cosas que mas me gusta en la vida.

A mis Padres, por su amor infinito, su apoyo incondicional y por hacerme sentir que siempre están allí y nada me puede faltar. A mi hermana Eliza, por ser un gran apoyo, por la vida que compartimos juntos.

A Fer, sin duda el amor de mi vida, por mostrarme el valor de la tenacidad, la determinación, el amor hacia los demás y por la vida y el aprendizaje a lo largo del camino, no lo cambiaría por nada en el mundo.

A mi maestra Mayra Mejía, por todo lo que me ha permitido aprender de ella, el ejemplo de superación a pesar de las adversidades, por su amistad invaluable, su ayuda incondicional y por dejarme ver la gran persona que es.

A mis amigos, Tere, Erika, Tavito, Mateos, Felipe, Carlitos.... que me han hecho la diferencia y han hecho mas fácil estar aquí. Por lo buenos tiempos que pasamos, fue una buena temporada.....

A los Jiménez Pérez-Campos, por ser un factor importante para estar aquí, mi agradecimiento eterno.

A la Dra Ivette Buendía y el Dr Miguel Gaxiola por su paciencia, su gran ayuda para resolver este conflicto, son una parte vital en el final feliz de este proyecto.

A María Elena Ortega por su gran ayuda en estos aspectos de redacción tan complicados.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y mis maestros, por el valor de esforzarse para trascender en la vida.

A la UNAM, el Hospital General de México por forjarme una actitud, mostrarme los valores en la vida a través de los pacientes y también a través de ellos, aprender de esta profesión que es maravillosa.

INDICE

Resumen	6
Antecedentes	8
Justificación	14
Planteamiento del Problema	15
Objetivos	16
Material y Métodos	17
Análisis de Resultados	22
Consideraciones Éticas	22
Resultados	23
Discusión	25
Bibliografía	28
Tablas y Figuras	31

Título del proyecto:

CONCORDANCIA TOMOGRÁFICO-HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA (NINE) EN UNA COHORTE HOSPITALARIA

Investigadores.

José Luis Miguel Reyes

Residente de tercer año de la especialidad de neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Teléfono: 5514769683

Correo electrónico: jl.mint@yahoo.com

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, revisión de los expedientes, discusión y participación en la redacción de los documentos finales.

Mayra Edith Mejía Ávila

Jefe del Servicio Clínico de Enfermedades Intersticiales del Pulmón, INER

Correo electrónico: mayramej@yahoo.com

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, análisis de los datos, discusión y participación en la redacción de los documentos finales.

Heidegger Notberto Mateos Toledo

Médico Adscrito al servicio clínico de Enfermedades Intersticiales del Pulmón, INER.

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, análisis de los datos, discusión y participación en la redacción de los documentos finales.

Ivette Buendía Roldán.

Médico Adscrito a la unidad de investigación en el área de fibrosis pulmonar, INER.

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, análisis de los datos, discusión y participación en la redacción de los documentos finales.

RESUMEN.

ANTECEDENTES. La ATS/ERS en su consenso 2002 clasifica a la NINE idiopática como una entidad en el grupo de las NIIIs, en donde su patrón histológico esta bien definido, las descripciones en imagen, sobre todo en TCAR muestra ciertos rasgos como opacidades en vidrio despulido y reticulación asociadas a ectasias y ausencia de panal de abeja. A pesar de esta evidencia, el diagnóstico de NINE idiopática sigue basándose en los hallazgos histológicos obtenidos en biopsia pulmonar quirúrgica (BPqx). Otros procedimientos útiles menos invasivos no se han recomendado como sustitutos de la BPqx. Debido a la ausencia de un estándar de oro diagnóstico en esta entidad, a diferencia de otras enfermedades como las neoplasias, este estándar ha sido sustituido por estándares de plata dentro de los que se incluye correlación clínica, tomográfica e histológica. Esto es en parte debido a la gran variabilidad inter-observador como se ha demostrado en el estudio de Nicholson en el que se identificó una concordancia poco significativa. Es por esto que varios estudios han demostrado que además de la BPqx, la TCAR ha asumido un rol muy importante en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las NIIIs aunque su capacidad para distinguir las diferentes formas de NINE sigue en debate.

OBJETIVO. Investigar la concordancia en los hallazgos tomográficos e histológicos en pacientes con NINE tanto idiopática como secundaria.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio de concordancia transversal, mediante el estudio de sujetos con diagnóstico de neumonía intersticial no específica registrados en forma consecutiva en la cohorte de la clínica de enfermedades intersticiales del INER, en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2007 a julio de 2010. Se analizaron factores demográficos, de función pulmonar y de lavado bronquioloalveolar. Se identificaron características tomográficas por zonas pulmonares y se compararon con el estudio histopatológico para estudiar su concordancia.

RESULTADOS. Se estudiaron 26 sujetos que cumplían con los criterios de inclusión en los que el promedio de edad fue de 53 ± 12.7 (17-70) años. Se

identificó un predominio de mujeres, n=19 (73%) con una duración del padecimiento actual hasta el momento del diagnóstico de 30 ± 19 meses (3-72). Se encontró un acuerdo moderado ($k = 0.43$) en el diagnóstico de primera elección (NINE concluyente y no concluyente) para la cohorte en su totalidad.

CONCLUSIONES. La TCAR tiene una concordancia moderada con la BPqx en pacientes con NINE ($k= 0.43$), sin embargo no existe concordancia cuando se trata de identificar diferentes patrones de la NINE, no obstante, la TCAR en base a la extensión de fibrosis e inflamación puede diferenciar los diferentes tipos de NINE con diferencia estadística significativa. Finalmente, en base a estas consideraciones los pacientes que no pueden ser sometidos a BPqx en el contexto clínico adecuado, la TCAR es de utilidad.

ANTECEDENTES.

Las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NIIs) representan un grupo específico de entidades clínico patológicas, las cuales son lo suficientemente distintas a otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) para ser designadas como un grupo diferente¹. Las NIIs han sufrido a través del tiempo múltiples cambios en su clasificación, Liebow y Carrington en 1969 fueron los primeros en establecer una clasificación histológica de las neumonías intersticiales crónicas², posteriormente se propusieron modificaciones a esta clasificación de acuerdo a rasgos morfológicos específicos^{3,4} (**tabla 1**), debido a lo anterior en el último consenso internacional en el 2002, por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS)¹ se decidió por un grupo de expertos proponer la más reciente clasificación, que es la de uso común hasta el momento, donde se agrupa a las NIIs en siete entidades clínico patológicas (**esquema 1**).

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más común de las NIIs, representa aproximadamente entre el 40 a 60% de toda las EPI⁵. La FPI se define como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica limitada a los pulmones y asociada con un patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU)⁶, este patrón histológico se asocia a su vez con mal pronóstico. Por otro lado, la FPI no solo representa una de las causas más frecuentes de EPI, sino que además es una entidad con curso clínico variable, progresivo y letal con una sobrevida media estimada que varía entre 2.5 a 3.5 años a partir del diagnóstico^{7,8}. A partir de su descripción⁹ la neumonía intersticial no específica (NINE) ha sido más fácil de identificar, no obstante, aún a pesar de esto, en muchas ocasiones, se puede confundir con FPI por sus semejanzas clínico, patológicas y radiológicas, en especial en su forma fibrótica, independientemente de ello, la NINE tiene un mejor pronóstico ya que se ha asociado a un alto grado de respuesta al tratamiento con esteroides sistémicos^{10,11} (**figura 1, 2**), de esto derivó la sospecha de que lo descrito en los años 70's acerca del subgrupo de pacientes respondedores a esteroides en FPI en realidad no correspondían a esta enfermedad, sino más bien a otras NIIs, como se

demonstró en el trabajo de Bjraker et al. ¹², (**tabla 2**), en donde al reclasificar a un grupo de pacientes con diagnóstico inicial de FPI solo el 62% continuó con el mismo diagnóstico mientras que los otros fueron algún otro tipo de EIP incluyendo a la NINE (14% a 36%), entidad que representa la segunda causa mas frecuente de presentación de las NIIs ¹³.

Aún cuando Katzenstein y Fiorelli ⁹ introdujeron el termino Neumonía Intersticial No Específica (NINE) para aquellos casos de neumonía intersticial que debido a los hallazgos patológicos, no pueden ser categorizados por sus características patológicas como uno de los otros tipos de neumonía intersticial idiopática, existe debate si es una entidad clínica real o no.

La ATS/ERS en su consenso 2002 trató de clasificar la NINE idiopática como una enfermedad separada y excluirla de la categoría de neumonía intersticial idiopática. La NINE idiopática, considerada como un “diagnóstico clínico provisional”, ha sido recientemente reconocida como una entidad clínica distinta^{1,14}, ocurre principalmente en mujeres de edad media y no fumadoras, con cuadro clínico habitual de disnea y tos, y que presentan en la tomografía computada de alta resolución (TCAR) opacidades en vidrio despulido y opacidades reticulares de predominio basal y central. Desde su definición histopatológica, se ha descrito que la NINE es una entidad que se caracteriza por presentar un buen pronóstico y con opciones terapéuticas, sin embargo aunque esta entidad puede ser de causa no conocida, se le reconoce como un tipo de afección intersticial pulmonar en otras entidades, en especial a la neumonitis por hipersensibilidad (NH), también se asocia a diversas etiologías, puede ser idiopática, una variante de FPI, secundaria a enfermedades de la colágena, inducida por drogas, ocupacional, infecciosa, familiar, debida a aspiración crónica o granulomatosa, o bien, puede reflejar una biopsia no representativa de algún otro proceso.

El diagnóstico de NINE idiopática sigue basándose en los hallazgos histológicos obtenidos en biopsia pulmonar quirúrgica. Se ha recomendado por la ATS/ERS que otros procedimientos menos invasivos como biopsias transbronquiales o lavado bronquioloalveolar (LBA) pueden ser herramientas útiles en el abordaje

inicial de esta entidad ¹⁵, sin que hasta el momento haya estudios que demuestren la eficiencia diagnóstica de estas herramientas con la nueva tecnología aplicada a la broncoscopia, la mejoría de las habilidades técnicas, además del apoyo tomográfico para identificar los sitios mas apropiados para la toma de estas muestras.

La biopsia transbronquial fue introducida en 1965 por Anderson y demostró ser útil en pacientes con opacidades difusas intra-pulmonares especialmente sarcoidosis, con un rendimiento diagnóstico de 60 a 70%; pero en enfermedades difusas, la biopsia transbronquial no ha demostrado resultado confiables y frecuentemente no se obtienen diagnósticos definitivos¹⁶. La biopsia pulmonar abierta utilizando técnica de toracotomía limitada se ha establecido como el método mas efectivo para obtener una muestra de tejido diagnóstico en pacientes con infiltrados pulmonares difusos.

A diferencia de NIU, la NINE es en muchos aspectos un diagnóstico de exclusión. Definido en esta forma, NINE se abarca un espectro de anormalidades histológicas que varían desde un proceso predominantemente celular (p. Ej. NINE celular) a fibrosis pulmonar paucicelular (NINE fibrótica o fibrosante). Las principales formas celulares se caracterizan por un infiltrado alveolar septal de células mononucleares que pueden ser en parches o difusas, ya sea en parches o difusas, las características cualitativas de las anormalidades intersticiales permanecen constantes sin la heterogeneidad temporal y geográfica asociadas con NIU. El infiltrado inflamatorio consiste en linfocitos y un numero variable de mezcla de células plasmáticas. Algunas células como neutrófilos, eosinófilos e histiocitos son relativamente poco visibles. Los granulomas son raros en NINE y, si están presentes, debe tenerse en cuenta otras consideraciones ¹⁷.

La frecuencia relativa de fibrosis en NINE es variable, los pacientes con NINE fibrótica superan a los pacientes con NINE celular en una relación de 4:1 de acuerdo a los estudios publicados, pero esto puede reflejar un sesgo de selección, en que la mayoría de los reportes provienen de centros de referencia de tercer nivel donde los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial fibrótica pueden estar sobre-representados. Además, no hay criterios claramente articulados para

separar NINE celular de fibrótica. Los expertos limitan el termino NINE fibrótica a aquellos casos en los cuales la característica predominante es fibrosis paucicelular con inflamación leve o minima. En este sentido, la extensión de fibrosis intersticial es variable. La fibrosis toma la forma de acumulación uniforme de colágeno que resulta en expansión de los septos alveolares y del intersticio peri-bronquiolar, sin la distribución en parches característica de NIU. Puede haber involucro del septo interlobular y de la pleura visceral. Los reportes de patología deben comentar la presencia y extensión de fibrosis intersticial, puesto que se asocia con riesgo incrementado de mortalidad específica de enfermedad. La hiperplasia asociada de músculo liso tiende a ser menos extensa que la vista en NIU. Los focos de fibroblastos deben estar ausentes o al menos raros y poco visibles. Los cambios en panal de abeja y zonas amplias de cicatrización deben estar ausentes, esto es una característica importante para distinguir NINE fibrótica de NIU. La fibrosis intraluminal en parches que asemeja neumonía organizada es común, pero debe ser focal y un hallazgo relativamente poco visible y sobre-rodeada de cambios intersticiales¹⁷.

Los estudios de variación inter-observador en patología pulmonar ¹⁸ son generalmente relacionados a neoplasias, y pocos han sido aplicados a la reproducibilidad de enfermedad no neoplásica. La más reciente clasificación publicada por el consenso de la ATS/ERS se obtuvo formando un comité que comprende médicos clínicos, radiólogos y patólogos y hay evidencia que el reconocimiento de esos patrones provee datos pronósticos significativos. Sin embargo, a diferencia de las neoplasias donde el estudio histopatológico es típicamente definitivo, el diagnóstico de enfermedades intersticiales puede ser erróneo y los niveles de confianza usualmente varían. Más aún, esta variación es difícil de capturar numéricamente para propósitos de análisis por dos razones: primero, la terminología publicada ha sido interpretada históricamente en diferentes formas por clínicos y patólogos y, segundo, los estudios se han concentrado en variación inter-observador entre los diagnósticos de primera elección y no han evaluado la variación en el diseño de probabilidades diagnósticas.

La clasificación del consenso ATS/ERS ¹ provee por tanto un sistema numérico para valorar los diagnósticos patológicos de enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas y para usar este sistema para valorar la reproducibilidad del diagnóstico para cada caso.

Debido a lo anterior, al no existir un estándar de oro para el diagnóstico, se ha sustituido por estándares de “plata” dentro de los que se incluye correlación clínica, tomográfica e histológica. Esto es en parte debido a la gran variabilidad inter-observador como se ha descrito y demostrado previamente en el estudio de Nicholson ¹⁸ en el que se identificó una concordancia poco significativa.

Debido a esto, varios estudios han demostrado que además de la biopsia pulmonar quirúrgica, la TCAR ha asumido un rol muy importante en el diagnóstico de las neumopatías intersticiales idiopáticas (NIIs) así como en su tratamiento y pronóstico de las mismas ¹⁹. Sin embargo, la capacidad de la TCAR para distinguir entre NIU y NINE sigue en debate.

La evaluación de la tomografía de alta resolución como prueba diagnóstica se ha centrado en su eficacia diagnóstica. Un aspecto de TCAR que no ha sido evaluado comprensivamente es la variación del observador en el contexto de enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas (EPI) ²⁰, particularmente entre radiólogos en centros de enseñanza regionales. La variación del observador es un aspecto importante de la reproducibilidad de una prueba diagnóstica, y es relevante tanto para evaluaciones radiológicas e histológicas las cuales se basan en la interpretación subjetiva. En ambas disciplinas la habilidad principal es el reconocimiento de un patrón y la clasificación de patrones morfológicos anormales. Actualmente la mayoría de los pacientes con enfermedad intersticial que no son sarcoidosis son tratados con base en observaciones de TCAR, sin datos histológicos, haciendo que el conocimiento de la variación entre observadores pivote al uso clínico de la TCAR. La revisión de TCAR por consensos de expertos ha sido aludida en las últimas recomendaciones del consenso ATS/ERS sobre las NIIs ^{1, 14}.

Las guías de la BTS para el estudio y tratamiento de las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas también han recomendado que deberían

ser conformados paneles nacionales en un intento por estandarizar tanto la evaluación por TCAR como la histo-patológica ²¹. Como resultado de estas investigaciones, la TCAR de tórax es un componente integral en el proceso diagnóstico de la EPI, particularmente en las NII, donde se han descrito las características de cada una de ellas que ha permitido diferenciar a la neumonía intersticial usual (NIU) de aquella que no es NIU, sin embargo estos hallazgos pueden ser sugestivos de otras EPI, así contamos con datos específicos en las diferentes NII (**tabla 3**), el papel mas relevante de la TCAR en pacientes con NII es el poder identificar a aquellos con patrón típico de FPI, pero al mismo tiempo poder caracterizar las otras entidades de este grupo (**tabla 4, figura 2**).

JUSTIFICACIÓN.

Desde la descripción de la NINE como una forma específica de NIIs, por sus rasgos clínicos, radiológicos e histológicos se ha logrado categorizar como la segunda causa más frecuente de EPI en este grupo, aunque bien es sabido que en ocasiones suele ser secundaria a polvos orgánicos (NH) y enfermedades colágeno vasculares, en especial la esclerosis sistémica progresiva (ESP).

La biopsia quirúrgica había sido considerada necesaria para la confirmación del diagnóstico en todos los casos de NIIs, incluyendo NINE. Sin embargo no siempre es posible realizar este procedimiento debido a diversos factores propios de la enfermedad como son disminución en las pruebas de función respiratoria, hipoxemia grave y de contexto cultural. Basados en la experiencia en FPI de acuerdo al último consenso donde se enfatiza la utilidad de el estudio TCAR para el diagnóstico definitivo con o sin la realización de biopsia pulmonar en el contexto de características típicas de la enfermedad, es importante identificar características tomográficas que puedan tener un alto índice de concordancia con el estudio histopatológico en otras NIIs, para aquellos casos en los que no sea posible realizar la biopsia pulmonar quirúrgica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Con base en el consenso ATS/ERS/JRS/ALAT publicado en 2011 para el diagnóstico y tratamiento de la FPI, en el cual se establecen patrones definitivo, probable, posible y patrón no característico en FPI, Se ha propuesto establecer un patrón de clasificación similar para el diagnóstico de NINE, sin embargo, debido a la heterogeneidad en cuanto a las características tomográficas de los pacientes ha sido difícil hasta este momento. Se han descrito patrones sugestivos de esta enfermedad y se han llevado a cabo estudios de variabilidad inter-observador e inter-método entre patrones histológicos y tomográficos, encontrándose acuerdos moderados. Debido a que no existe un método diagnóstico considerado estándar de oro que por si solo pueda establecer con confiabilidad el diagnóstico de NINE, y hasta el momento no existe una escala de probabilidades que haya demostrado utilidad para el diagnóstico, realizamos este estudio para conocer la concordancia entre la TACAR y los hallazgos histopatológicos.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, como centro de referencia para el estudio de las enfermedades pulmonares intersticiales constituyen una causa frecuente de ingreso para estudio, dentro de estas la NINE representa una causa común. Sin embargo, en alrededor del 30% de los pacientes según los registros de la clínica de intersticiales cuando se sospecha de NINE no es posible llevar a biopsia quirúrgica por diversas razones, es importante establecer una forma confiable de evaluación de estos casos, por lo que consideramos importante realizar el presente estudio.

OBJETIVOS.

General.

Investigar la concordancia en los hallazgos tomográficos e histológicos en pacientes con neumonía intersticial no específica tanto idiopática como secundaria.

HIPÓTESIS.

Los hallazgos en TCAR con un análisis sistemático concuerdan de manera aceptable (kappa de >0.4) con los hallazgos histopatológicos en los casos de NINE.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño: Estudio de concordancia transversal

Universo de estudio:

Adultos con diagnóstico de neumonía intersticial no específica tanto idiopática como secundaria registrados en forma consecutiva en la cohorte de la clínica de enfermedades intersticiales del INER, en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2007 a julio de 2010.

Criterios de inclusión:

Enfermos mayores de 18 años con diagnóstico por consenso de neumonía Intersticial No Específica en la clínica de intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias .

Criterios de exclusión:

Enfermos en quienes en el momento del diagnóstico no se cuente con estudio histopatológico a través de biopsia pulmonar quirúrgica, que no se tenga descripción del sitio de toma de la biopsia, o bien que no se cuente con el estudio de tomografía computada de alta resolución.

Criterio de eliminación:

Pacientes en quienes no se corroboró diagnóstico de NINE en revisión de biopsia pulmonar.

Procedimiento.

Evaluación de los hallazgos tomográficos.

Los escaneos de TC fueron revisados retrospectivamente por un radiólogo experto en enfermedades intersticiales (M.M.A.), cegado al diagnóstico histopatológico, las clasificó de manera inicial en: NINE, NIU u otra. Posteriormente las clasificó en patrones (con porcentajes de cada uno de ellos): inflamatorio, mixto, fibrótico.

Describió de acuerdo a procedimiento descrito por Kazerooni ¹⁹ cada uno de los lóbulos, identificando el sitio de mayor afectación, el patrón que predominaba en cada uno de ellos y los reportó en porcentajes para fibrosis e inflamación.

Cortes tomográficos y técnica.

El escaneo secuencial de la TC fue obtenido usando una variedad de escaners. Todos los escaneos de TC fueron realizados al final de la inspiración con el paciente en posición supina, no se utilizó material de contraste endovenoso. El escaneo de TC consistió de secciones de 1 a 2 mm de colimación reconstruidos usando un algoritmo de alta frecuencia espacial. Las imágenes fueron fotografiadas en ventanas ajustadas para observar tanto la ventana pulmonar (nivel de ventana de -600 a -800 UH; ancho de ventana de 1200 a 2000 UH) como la mediastinal (nivel de ventana de 20 a 80 UH; ancho de ventana de 300 a 400 UH). Los protocolos consistieron de cortes delgados obtenidos a 1 intervalos de 1 cm.

Los escaneos de TC fueron analizados para la presencia y extensión de áreas con atenuación en vidrio despolido, áreas de consolidación del espacio aéreo, panel de abeja, quistes, opacidades reticulares intralobulillares, opacidades lineales no septales, engrosamiento septal interlobular, nódulos centrilobulillares, bronquiectasias por tracción, derrame pleural, derrame pericárdico y crecimiento de ganglios linfáticos. El grado de fibrosis e inflamación se estableció con base en la escala de Kazerooni ¹⁹, en la cual se establecen porcentajes de acuerdo a la puntuación observada (**tabla 5**). La atenuación en vidrio despolido fue definida como una atenuación difusa del pulmón que no obscurece los vasos

subyacentes^{22,23}, la consolidación del espacio aéreo fue definida como un incremento homogéneo en la atenuación del parénquima pulmonar que obscurece los vasos subyacentes^{22,23}, el panal de abeja se consideró presente cuando en la región subpleural se observaron espacios aéreos quísticos agrupados que variaban en tamaño desde 2 mm a 1 cm con paredes bien definidas^{22,23}, los quistes fueron definidos como espacios aéreos redondeados por una pared bien definida^{22,23}. Las opacidades reticulares intralobulares se consideraron presentes cuando sombras de líneas interlazadas estaban separadas por unos cuantos milímetros^{22,23}. Las opacidades lineales no septales fueron definidas como una línea elongada de atenuación de tejido blando que era distinta del septo interlobar y ramas broncovasculares^{22,23}. Las líneas subpleurales fueron definidas como opacidades curvilíneas de pocos milímetros o menos en grosor, menores de 1 cm de la superficie pleural y paralelas a la pleura^{22,23}. El engrosamiento de las ramas broncovasculares se definió como un incremento en el grosor de la pared bronquial y un incremento en el diámetro de las ramas de la arteria pulmonar causado por el intersticio peri-broncovascular engrosado²² el engrosamiento septal interlobular fue definido como ensanchamiento anormal del septo interlobular^{22,23}, un nódulo fue definido como una opacidad focal, redondeada de menos de 3 cm de diámetro, el cual puede ser bien o poco definido. Cuando un nódulo se localizó en el centro del lóbulo o cubierta lobular, se definió como nódulo centrolobulillar²². Las bronquiectasias por tracción se definieron como dilataciones bronquiales irregulares dentro de o rodeadas de áreas con anormalidad parenquimatosa. La distorsión de la arquitectura fue considerada presente cuando el bronquio, los vasos pulmonares, fisuras interlobares o septos estaban anormalmente desplazados²². Los ganglios linfáticos se consideraron alargados si el diámetro de su eje corto en la TC excedía los 10 mm.

Los pulmones fueron divididos en seis zonas (superior, media e inferior en ambos pulmones) y cada zona fue evaluada separadamente. La zona superior fue definida como la parte del pulmón por arriba del nivel de la carina traqueal; la zona inferior, como la parte del pulmón por debajo del nivel de la vena pulmonar inferior; y la zona media, como la porción del pulmón comprendida entre la zona superior e

inferior. Cada hallazgo tomográfico fue valorado y considerado presente y la extensión del involucro de los hallazgos fue evaluada visualmente e independientemente para cada zona pulmonar. Se asignó un puntaje en base al porcentaje del parénquima pulmonar que mostró evidencia de anormalidad y fue estimado al 10% mas cercano del involucro parenquimatoso. El porcentaje total de involucro fue calculado promediando los puntajes de las seis zonas pulmonares¹⁹. La extensión de las bronquiectasias por tracción fue evaluada al contar en numero de segmentos que mostraban evidencia de bronquiectasias por tracción. Los siguientes 18 segmentos o subsegmentos fueron evaluados, apical superior derecho, anterior superior derecho, posterior superior derecho, lateral medial derecho, medial del medio derecho, superior del inferior derecho, medial basal derecho, basal anterior derecho, lateral basal derecho, posterior basal derecho, ápico-posterior superior izquierdo, anterior superior izquierdo, lingular superior, lingular inferior, superior del inferior izquierdo, anteromedial basal izquierdo, lateral basal izquierdo y posterior basal izquierdo. La extensión de las bronquiectasias por tracción fue cuantificado al valorar la generación de las ramas bronquiales mas proximales involucradas. Las bronquiectasias por tracción fueron valoradas como sigue: 0= sin dilatación bronquial.

Después de valorar la presencia y extensión de los hallazgos, el observador evaluó su distribución predominante. La predominancia por zonas fue valorada como superior, inferior o difusa. La predominancia en la zona superior estaba definida cuando la mayoría de las anormalidades estaban al nivel por arriba de la carina principal y un predominio en zona inferior cuando la mayoría de las anormalidades estaban presentes por debajo de este nivel. La distribución anatómica fue notada como central si las anormalidades estaban principalmente localizadas en el tercio interno del pulmón y periférica si las anormalidades estaban presentes principalmente en el tercio externo de pulmón. El predominio peri-broncovascular se definió como los hallazgos localizados principalmente alrededor del bronquio y arterias.

Las características por TCAR que se consideraron como típicas de NINE son opacidades en vidrio despulido de predominio en lóbulos inferiores, distribución

periférica con anomalías reticulares, bronquiectasias por tracción y pérdida del volumen del lóbulo inferior. Los nódulos, quistes y áreas de baja atenuación son raros y debe sospecharse otros diagnósticos²⁷.

Evaluación de los hallazgos histológicos

La revisión de las biopsias fue realizada retrospectivamente por un patólogo especialista en enfermedades intersticiales (MGG) evaluó las biopsias y las clasificó en: NINE, NIU, otras. De acuerdo a esto las clasificó en patrones (con porcentajes de cada uno de ellos): inflamatorio, mixto y fibrótico. Describió los lóbulos de donde provienen los fragmentos e indicó en cual de ellos identifica dichos patrones. Para el análisis de las biopsias, se reciben habitualmente dos fragmentos de dos lóbulos diferentes, en los cuales se aplica las tinciones habituales que son hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, y tinción para fibras de Van Giesson, se tiñen además para diagnósticos diferenciales con PAS, Ziehl Nielsen, auramina rodamina, tinción para calcio y rojo congo. Los fragmentos recibidos se analizan individualmente y se evalúa y clasifica la distribución de las lesiones como centrales, periféricas, en parches, se describe si son homogéneas o heterogéneas, posteriormente la localización de acuerdo al sitio que involucren: intersticiales, espacios alveolares, vía aérea, vasos sanguíneos. El tipo de lesión se describe como inflamatorias o fibróticas, la inflamación se describe como aguda si se observa la presencia de edema, hemorragia, membranas hialinas, neutrófilos y eosinófilos, inflamación crónica se describe como tal si se observa la presencia de linfocitos y/o células plasmáticas. Para las lesiones fibróticas se describe la presencia de focos de fibroblastos.

El reporte final se describe como un solo fragmento y reporta el diagnóstico NINE u otro y el patrón predominante (inflamatorio, mixto, fibrótico).

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Análisis estadístico.

-Las variables se describen de acuerdo a su naturaleza y distribución. Las numéricas con medias y desviación estándar en el caso de una distribución paramétrica y con medianas e intervalos intercuartiles en el caso de no tener dicha distribución. Las categóricas como frecuencias y porcentajes.

-Se estimó la concordancia intra-observador con el método de Kappa ponderada, para hacer esto se realizó un análisis de concordancia inter-método con el resultado de la interpretación de la biopsia y de la TCAR.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio observacional, retrospectivo no requiere autorización por parte del paciente.

Se sometió y fue aceptado por el Comité Científico y de Bioética del INER

RESULTADOS.

El estudio incluyó 39 pacientes con diagnóstico por consenso y que pertenecen a la cohorte del servicio de enfermedades pulmonares intersticiales, en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio de 2010, de los 39 pacientes se excluyeron 11 pacientes por no tener disponible el estudio tomográfico y se excluyeron 2 pacientes mas debido a que no se tenia especificado el sitio de toma de biopsia, por lo que el numero total de pacientes que se analizó fue de 26.

Los datos demográficos y características basales se incluyen en la **tabla 6**.

El promedio de edad fue de 53 ± 12.7 (17-70) años. Se identificó un predominio de mujeres, $n=19$ (73%). Se observo una duración del padecimiento actual hasta el momento del diagnóstico de 30 ± 19 meses (3-72). La tos fue un dato clínico frecuente durante la evolución en el padecimiento actual, $n= 24$ (92%), sólo 2 pacientes (7.7%) no manifestaron disnea al momento del diagnóstico. La presencia de hipocratismo se identificó en el 46% de todos los casos.

En las pruebas de función respiratoria se observaron valores en capacidad vital forzada (FVC) en litros en promedio de 1.5 ± 0.40 L (0.77-2.97) en tanto que el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) fue de 1.36 ± 0.39 L (0.65-2.81), la capacidad pulmonar total (TLC) en porcentaje promedio fue de 60.78 ± 7.99 (42-71) y la transferencia de monóxido de carbono (DLco) en porcentaje fue de 46 ± 16.03 , la PaO₂ observada en mmHg fue de 57.3 ± 13.4 (32-90), en tanto que la saturación por oximetría de pulso en porcentaje fue de 87 ± 7.6 (66-96). 19 de los 26 pacientes fueron sometidos a broncoscopia para lavado bronquioloalveolar encontrándose predominio de macrófagos expresados en porcentaje de (73 ± 17.8) , seguido de linfocitos (22.7 ± 17.6). en ninguno de ellos se observó la presencia de neutrófilos o eosinófilos y en 17 pacientes se realizó ecocardiograma identificándose PSAP en mmHg de 40 ± 12.8 (19-75).

Por tomografía, se identificaron 17 casos (65%) concluyentes de NINE y 9 (34%) no concluyentes, en el análisis de patrones se identificaron 7 casos (26%) que corresponden al patrón inflamatorio, 16 (61.5%) al patrón mixto y 3 (11.5%) al

patrón fibrótico. Se identificaron opacidades reticulares en 24 (92%) de todos los casos estudiados. Se reportaron 21 casos (80%) en los que se observaron bronquiectasias. Solo en un paciente (3.8%) se identificaron quistes. 24 pacientes (92%) tuvieron imágenes compatibles con consolidación en la tomografía. 6 pacientes (23%) se encontraron con imagen en panalización. 14 pacientes (53%) de los pacientes con NINE tenían afección esofágica identificada por tomografía.

Por histología se diagnosticaron 21 casos (80%) concluyentes de NINE y 5 (19%) no concluyentes de esta enfermedad. 5 casos (19%) correspondían a patrón inflamatorio, 9 (34%) a patrón mixto y 12 (46%) a patrón fibrótico.

Se encontró un acuerdo moderado ($k = 0.431$) en el diagnóstico de primera elección (NINE concluyente y no concluyente) para la cohorte en su totalidad.

DISCUSIÓN.

De los 26 pacientes analizados, se observó un predominio en mujeres de la sexta década de la vida, lo cual es similar a lo reportado previamente en la literatura mundial¹⁷, los datos clínicos característicos son frecuentemente referidos como disnea progresiva y tos habitualmente seca¹⁷. Un hallazgo importante identificado fue el hipocratismo digital presente en el 50% de los casos lo cual no es una característica habitual en este subgrupo de neumonías intersticiales idiopáticas, probablemente guarde relación con la duración del padecimiento actual y al grado de hipoxemia crónica que fue en promedio de 2.5 años. El comportamiento en las pruebas de función respiratoria fue de un patrón restrictivo en todos los casos con FVC limítrofe en 1.5 L en promedio, asociada a TLC y DL_{CO} bajos. Esto es importante debido a que la disminución grave en las pruebas de función respiratoria es un criterio que contraindica la realización de biopsia pulmonar quirúrgica.

En los hallazgos del estudio de lavado bronquioloalveolar, se analizaron los datos mediante la prueba estadística de ANOVA para variables continuas (bonferroni poder estadístico) y como prueba estadística para variables categóricas la prueba Xi cuadrada. A través de estas pruebas se observó el patrón habitualmente descrito para las formas inflamatorias, con predominio de macrófagos, seguido de linfocitos que predominan en las NINE fibróticas (**Tabla 7**). Finalmente, en la mayoría de los pacientes las estimaciones de la presión sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiograma fueron compatibles con hipertensión arterial pulmonar en rangos variables de gravedad.

En la evaluación de la TCAR, se identificó el 65% de los casos con características típicas para ser clasificados como NINE, sin embargo en el 34% de los casos no se pudo establecer con certeza este diagnóstico dado que no se identificaron características para ser categorizados dentro de este grupo. Los datos mas frecuentemente observados fueron opacidades en vidrio despulido en todos los casos además de opacidades reticulares en la mayoría de ellos (**Tabla 8**). De esta

manera los principales patrones por tomografía descritos fueron inflamatorio y mixto, ya que en un bajo porcentaje se identificó la presencia de panalización y quistes. Es de llamar la atención la identificación de bronquiectasias asociadas a las áreas de afección por opacidades reticulares y/o vidrio despulido en el 80% de nuestros casos y éstas observaciones han sido corroboradas en otros estudios donde se ha observado una alta frecuencia de las mismas que van desde 70 a 90%²⁷. Sin embargo, en los primeros estudios histológicos de neumonías intersticiales idiopáticas la presencia de afección en la vía aérea se considero incompatible con NINE, por lo que ante esta disyuntiva es necesario contar con mas estudios para establecer la asociación definitiva de este hallazgo.

La TCAR es el principal avance en cuanto a diagnóstico de enfermedad pulmonar difusa en las ultimas dos décadas²⁵, aunque la concordancia inter-observador en el reporte de la TCAR no ha sido evaluado completamente. Cuantificar este acuerdo entre observadores de una prueba diagnóstica debería formar parte de su evaluación formal²⁶, es una ganancia importante en la utilidad de una prueba y puede descubrir fortalezas y exponer debilidades de la prueba que no son fácilmente aparentes en los estudios de precisión diagnóstica convencionales. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue cuantificar el nivel de acuerdo entre los observadores de los dos métodos mas importantes para el diagnóstico de una de las enfermedades pulmonares difusas mas frecuentes. Como ha sido descrito, la tomografía de alta resolución en sus fases inspiratoria y espiratoria se ha constituido como un método eficaz para el estudio de las enfermedades pulmonares intersticiales y es capaz de identificar con un grado de confianza aceptable los casos de neumonía intersticial no específica, participando como un método de probabilidad pre-prueba para realizar el resto de estudios necesarios para llegar al diagnóstico final de la entidad, no obstante, en la actualidad no puede considerarse por si sola como un método diagnóstico que pueda identificar con alto índice de confianza el patrón que corresponda a los hallazgos en el análisis histopatológico, a pesar de la estandarización de ambos métodos la variabilidad intra e inter-observador es una característica importante para este desacuerdo, más aún, al no existir un estándar de oro no es posible especificar

cual es el método de certeza, es por ello que el diagnóstico de este tipo de enfermedades se realiza a través de paneles de expertos.

La TCAR tiene un buen acuerdo con el estudio histológico para diagnóstico de NINE típica y no típica (**tabla 9**), como se reporta en este estudio dado que se observó en el análisis de diagnóstico por tomografía e histología en NINE típica o no típica concordancia en 20 de los 26 sujetos, con un valor de kappa ponderada de 0.431 ($p= 0.018$) concluyendo un acuerdo moderado, sin embargo al tratar de establecer patrones el grado de acuerdo no fue significativo puesto que se encontró una concordancia en 10 de los 26 sujetos con un valor de Kappa insignificante, considerándose únicamente concordancia por el azar. **Tabla 9.**

El presente estudio tiene varias limitaciones, una de ellas es el número de pacientes con NINE fue pequeño, a esto se atribuye el bajo valor de kappa, sin embargo es una diferencia importante con una tendencia importante hacia valores de mayor acuerdo conforme tamaño de la muestra aumente, segundo, este es un estudio retrospectivo y por lo tanto se requieren estudios prospectivos para confirmar los hallazgos observados. Otra limitación es el tipo diferente de descripción que se utiliza para el reporte del método tomográfico e histológico por lo que al tratar de reportar en ambos casos patrones y porcentajes pudiera incrementar la concordancia

En conclusión, La TCAR tiene una concordancia moderada con la biopsia pulmonar quirúrgica en pacientes con NINE ($k= 0.43$), sin embargo no existe concordancia cuando se trata de identificar diferentes patrones de la NINE entre ambos métodos. No obstante, la TCAR en base a la extensión de fibrosis e inflamación puede diferenciar los diferentes tipos de NINE con diferencia estadística significativa. Finalmente, en base a estas consideraciones en los pacientes que no pueden ser sometidos a biopsia pulmonar quirúrgica, en el contexto clínico adecuado, la TCAR es de utilidad diagnóstica.

Bibliografía.

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304, 2002.
2. Liebow AA, Carrington CB: The interstitial pneumonias, In Simon M, Potchen EJ, LeMay M (eds): *Frontiers in Pulmonary Radiology*. New York, Grune and Stratton, 1969, pp 102-141.
3. Katzenstein AL: *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology Of Nonneoplastic Lung Disease*. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1997.
4. Müller NL, Colby TV: Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 17:1016-1022, 1997.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al: The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 150:967-972, 1994.
6. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *AmJ Respir Crit Care Med* 161:646-664, 2000.
7. King TE Jr, Costabel U, Cordier J-F, doPico GA, du Bois RM, Lynch D, Lynch JP III, Myers JL, Panos RJ, Raghu G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 646-664.
8. 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.

9. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994 Feb;18(2):136-47.
10. Douglas W. Mapel, MD; Jonathan M. Samet, MS, MD; and David B. Coultas, MD. Corticosteroids and the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Past, Present, and Future. *Chest* 1996; 110:1058-67.
11. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:19-33.
12. Julie A. Bjoraker, Jay H. Ryu, Mark K. Edwin, Jeffrey L. Myers, Henry D. Tazelaar, Darrell R. Schroeder, And Kenneth P. Offord. Prognostic Significance of Histopathologic Subsets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Am J Respir Crit Care Med.*, Volume 157, Number 1, January 1998, 199-203.
13. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3:285–292.
14. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1338–1347.
15. Romagnoli M, Poletti V. Update on non-specific interstitial pneumonia: a pattern, a clinical entity or different phenotypes? Surgical or bronchoscopic diagnosis? *Recenti Prog Med.* 2009 Dec; 100(12): 531-4.
16. Neuhaus SJ, Matar KS. The efficacy of open lung biopsy. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1997; 67(4): 181-4.
17. Myers JL, Katzenstein AL. Beyond a consensus classification for idiopathic interstitial pneumonias: progress and controversies. *Histopathology* 2009, 54, 90–103.
18. Nicholson, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 2004;59:500–505.

19. Kazerooni EA, et al. Thin-Section CT Obtained at 10-mm Increments versus Limited Three-Level Thin-Section CT for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlation with Pathologic Scoring. *AJR* 1997;169:977-983
20. Aziz Z, et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax* 2004;59:506–511.
21. British Thoracic Society. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Introduction. *Thorax* 1999;54 (Suppl 1): S1-14.
22. Webb WR, Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-resolution computed tomography findings of lung disease. High-resolution CT of the lung. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001:71-192.
23. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*; 200: 327-331, 1996.
24. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: (In press).
25. Kazerooni EA. High-resolution CT of the lungs. *Am J Roentgenol*. 2001;177:501–19.
26. Hansell DM, Wells AU. Towards complete and accurate reporting of Studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Radiol* 2003;:573–4.
27. Kligerman S, Groshong S, Brown K, Lynch D. Nonspecific Interstitial Pneumonia: Radiologic, Clinical, and Pathologic Considerations. *RadioGraphics* 2009; 29:73-87.

Tabla 1. Evolución en la clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NIIs)

Liebow and Carrington (1969) Formas crónicas)	Katzenstein (1997)	Müller and Colby (1997)	ATS/ERS (2002)
Neumonía Intersticial Usual	Neumonía Intersticial Usual	Neumonía Intersticial Usual	Neumonía Intersticial Usual
Neumonía Intersticial Descamativa	Neumonía Intersticial Descamativa y/o Bronquiolitis Respiratoria / Enfermedad Intersticial Pulmonar	Neumonía Intersticial Descamativa	Neumonía intersticial Descamativa Bronquiolitis Respiratoria / Enfermedad Intersticial Pulmonar
Bronquiolitis Obliterante Neumonía Intersticial y Daño Alveolar Difuso		Bronquiolitis Obliterante Neumonía Organizada	Neumonía Organizada Criptogénica
	Neumonía Intersticial Aguda	Neumonía Intersticial Aguda	Neumonía Intersticial Aguda
	Neumonía Intersticial No Especifica	Neumonía Intersticial No Especifica	Neumonía Intersticial No Especifica
Neumonía Intersticial Linfoidea			Neumonía Intersticial Linfoidea
Neumonía Intersticial de Células Gigantes			

Tabla 1. Desde su descripción original en 1969, las NIIs han sufrido cambios hasta el ultimo consenso 2002 donde se describen 7 entidades específicas.

Tabla 1. Evolución en la clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NIIs)

Liebow and Carrington (1969) (formas crónicas)	Katzenstein (1997)	Müller and Colby (1997)	ATS/ERS (2002)
Neumonía Intersticial Usual	Neumonía Intersticial Usual	Neumonía Intersticial Usual	Neumonía Intersticial Usual
Neumonía Intersticial Descamativa	Neumonía Intersticial Descamativa y/o Bronquiolitis Respiratoria / Enfermedad Intersticial Pulmonar	Neumonía Intersticial Descamativa	Neumonía intersticial Descamativa Bronquiolitis Respiratoria / Enfermedad Intersticial Pulmonar
Bronquiolitis Obliterante Neumonía Intersticial y Daño Alveolar Difuso		Bronquiolitis Obliterante Neumonía Organizada	Neumonía Organizada Criptogénica
	Neumonía Intersticial Aguda	Neumonía Intersticial Aguda	Neumonía Intersticial Aguda
	Neumonía Intersticial No Específica	Neumonía Intersticial No Específica	Neumonía Intersticial No Específica
Neumonía Intersticial Linfoidea			Neumonía Intersticial Linfoidea
Neumonía Intersticial de Células Gigantes			

Tabla 2. Diagnóstico Histopatológico en 102 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

Diagnóstico Histopatológico	%	N
Neumonía Intersticial Usual	62	63
Neumonía Intersticial no Específica / Fibrótica	14	14
Neumonía Intersticial Descamativa	8	8
Bronquiolitis	4	4
Neumonía Organizada con Bronquiolitis Obliterante (BOOP)	4	4
Bronquiolitis Respiratoria / Enfermedad Intersticial Pulmonar	2	2
Neumonía Eosinofílica Crónica	1	1
Neumonitis por Hipersensibilidad	1	1
Neumonía Intersticial Aguda	2	2
Solo Cambios de “Panalización”	1	1
Hemorragia	1	1
Neumonía y Cicatrización	1	1

Tabla 2. Estudio de Bjraker (1998) en un grupo de 102 sujetos clasificados inicialmente como FPI donde se identificaron características diferentes a FPI.

Tabla 3. Características que son útiles para en el Diagnóstico a través de Tomografía Computada de las Enfermedades Pulmonares Fibroticas

	NIU	NID	NINE	NH Crónica
Predominio Subpleural	++	++	0	±
Predominio Peribroncovascular	0	0	+++	0
Vidrio Despulido	0	+++	+++	+++
Reticular	0	0	0	0
Panal de Abeja	++	0	0	0
Nodulos	0	0	0	+++
Perfusión en Mosaico / Atrapamiento Aéreo	0	0	0	+++
Quistes	0	+++	0	0

0 = rasgo no útil para el diagnóstico por TC; +++ = rasgo muy importante para el diagnóstico por TC

Tabla 3. Las características predominantes en el patrón NINE son opacidades en vidrio despulido y afección peribroncovascular.

Tabla 4. Rasgos característicos en la TCAR de tórax y patrón dominante en las diferentes NIIs

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

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

Tabla 5. Escala para evaluar grado de fibrosis e inflamación a través de TC en FPI

Escala de Inflamación

Características

0	Sin opacidad en vidrio despulido
1	Opacidad en vidrio despulido que involucra $\leq 5\%$ del lóbulo (mínimo, pero no normal)
2	Opacidad en vidrio despulido que involucra $5 - < 25\%$ del lóbulo
3	Opacidad en vidrio despulido que involucra $25 - 49\%$ del lóbulo
4	Opacidad en vidrio despulido que involucra $50 - 75\%$ del lóbulo
5	Opacidad en vidrio despulido que involucra $> 75\%$ del lóbulo

Escala de Fibrosis

0	No fibrosis
1	Engrosamiento septal interlobular; panal de abeja discreto
2	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) con involucro de $< 25\%$ del lóbulo
3	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) con involucro de $25 - 49\%$ del lóbulo
4	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) con involucro de $50 - 75\%$ del lóbulo
5	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) con involucro de $> 75\%$ del lóbulo

Escala de Kazerooni que otorga puntos de acuerdo a las características observadas en la TCAR.

Tabla 6. Características generales de los pacientes con NINE

Variable	n	promedio	DE	Min - Max
Edad (años)	26	53.4	12.7	17-70
PA (meses)	24	30	19.7	3-72
Rel FEV1 / FVC	24	92.8	16.9	68-138
FVC Lts	24	1.5	0.40	0.77-2.97
FVC %	24	57.2	13.6	29-80
FEV1 lLts	24	1.3	0.31	0.65-2.81
FEV1 %	24	60.3	16.2	29-89
TLC %	18	60.7	7.9	42-71
DLco %	16	46.0	16.0	23-77
PaO2 mmHg	23	57.3	13.4	32-90
PaCO2 mmHg	23	32.4	4.4	25-46
SaO2 % (R)	23	87	7.6	66-96
LBA Macro. %	19	73.1	17.8	19-91
LBA Linfos. %	19	22.7	17.6	4-81
PSAP mmHg	17	40	12.8	19-75
% TC Inflamación	26	1.8	0.81	0.30-3.33
% TC Fibrosis	26	1.0	0.51	0-1.83

Tabla6. Características basales y datos demográficos de los sujetos estudiados.

Tabla 7. Hallazgos en la TCAR de pacientes con NINE y relación con el LBA

Características	Patrón de NINE visto por TCAR en 26 pacientes			<i>p</i>
	Inflamatorio n = 7	Mixto n = 16	Fibrótico n = 3	
Citología LBA				
Macrófagos (promedio ± DE) *	65 ± 24	77 ± 13	85 ± 0	0.322
Linfocitos (promedio ± DE)*	32 ± 25	18 ± 10	15 ± 0	0.218
TCAR				
Índice de fibrosis (promedio ± DE)	0.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	0.000
Índice de inflamación (promedio ± DE)	2.4 ± 0.7	1.8 ± 0.6	0.6 ± 0.3	0.003
Otro patrón propuesto por TCAR				
Neumonitis por hipersensibilidad	3	2	0	
Neumonía intersticial usual	0	0	3	0.029
Neumonía intersticial linfoidea	0	1	0	

NINE. Neumonía intersticial no específica

LBA. lavado bronquiolo-alveolar

TCAR. Tomografía computada de alta resolución

* Los macrófagos y linfocitos se expresan en porcentaje de la celularidad total del LBA

Tabla 8. Porcentaje de extensión de inflamación y fibrosis en los diferentes patrones de NINE vistos por TCAR (basados en la escala de Kazerooni)

Variable	n = 26	Promedio ± DS	95% Intervalo de Confianza		Min- Max
			Inferior	Superior	
%TC extensión					
Vidrio Despulido					
NINE inflamatoria	7	2.40±0.7	1.68	3.12	1.0-3.33
NINE Mixta	16	1.87±0.6	1.53	2.22	0.83-3.33
NINE Fibrótica	3	0.65±0.3	- 0.21	1.52	0.30-1.0
Total	26	1.87±0.8	1.54	2.20	0.30-3.33
%TC extensión					
Fibrosis					
NINE inflamatoria	7	0.42±0.3	0.09	0.75	0.0-1.16
NINE Mixta	16	1.34±0.3	1.17	1.50	1.0-1.83
NINE Fibrótica	3	1.27±0.3	0.41	2.12	1.0-1.66
Total	26	1.08±0.5	0.87	1.29	0.0-1.83

Tabla 9. Concordancia entre los métodos: Tomografía/Morfología		
Neumonía Intersticial No Específica		Kappa
Diagnóstico Tomográfico	Diagnóstico Morfológico	0.43
Patrón por TCAR	Patrón por Morfología	0.09

Tabla 9. concordancia moderada al establecer diagnóstico de NINE entre los dos métodos (p=0.018). No existe concordancia al realizar el análisis por tipo de patrón.

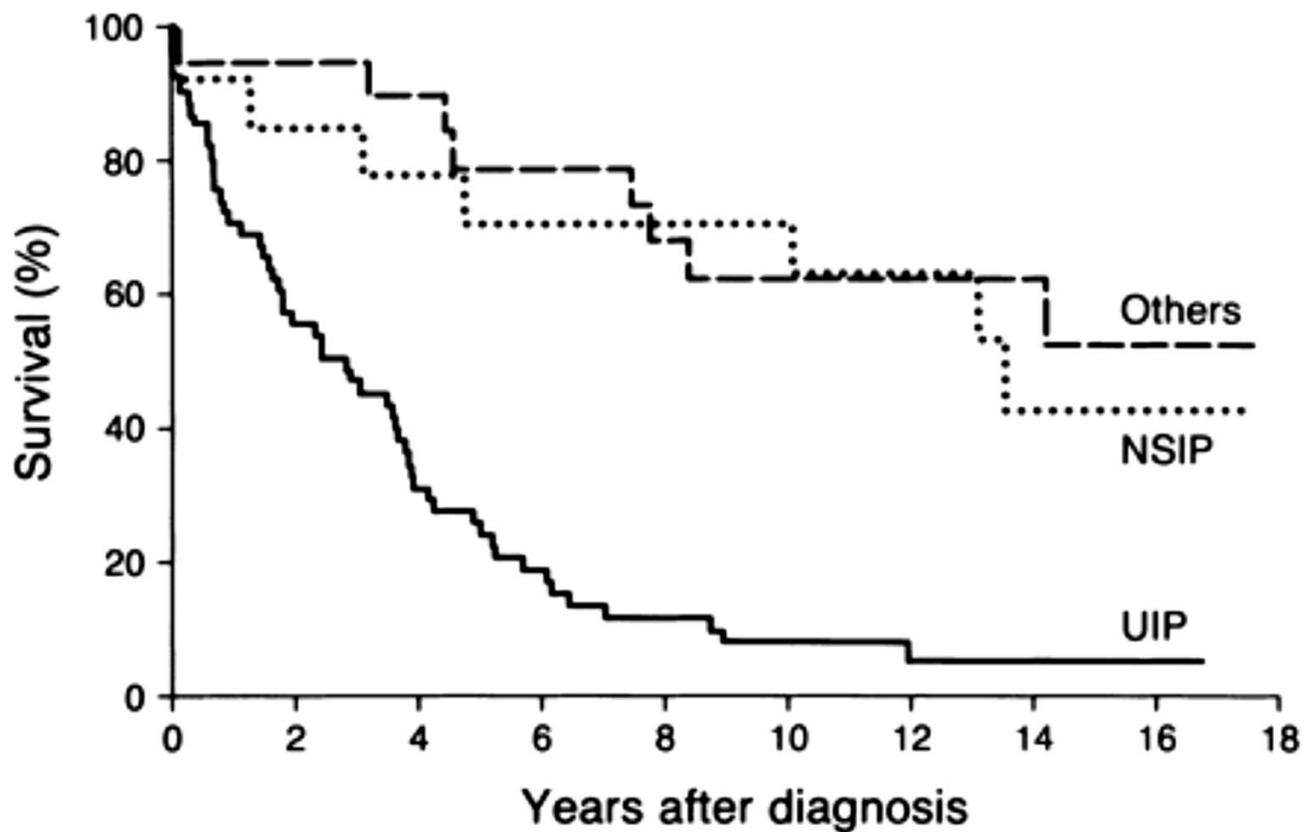


Figura 1. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier de pacientes con Neumonía Intersticial No Específica (NSIP,), Neumonía Intersticial Usual (UIP, -----). Los pacientes con NSIP tienen mejor supervivencia que aquellos con UIP. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1998; 157 (1): 199-203.

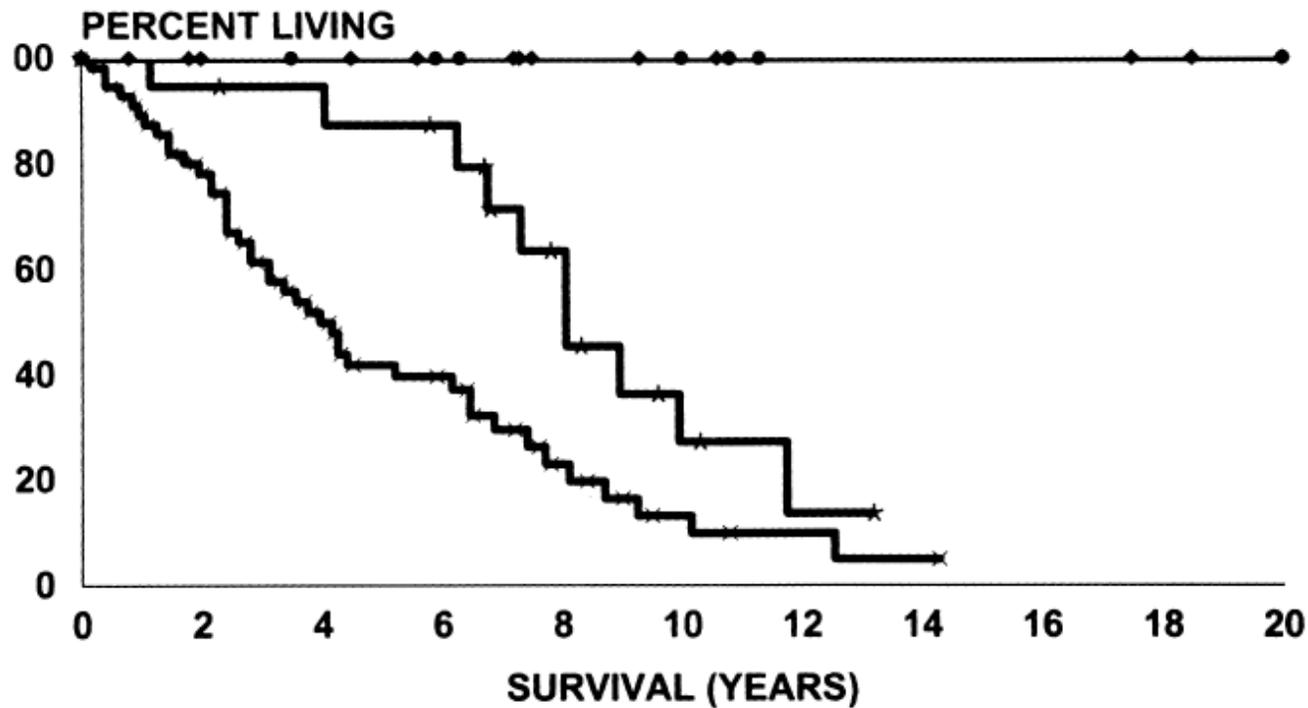


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier de pacientes con Neumonía Intersticial Descamativa (DIP, +), NINE, patrón celular (—●—), NINE, patrón fibrosante (—*—) y neumonía intersticial usual (NIU, —x—). Los pacientes con DIP idiopático y NINE celular tienen una supervivencia excelente. Pacientes como NIU idiopático tienen la peor supervivencia y aquellos con NINE idiopática fibrótica tienen una supervivencia intermedia ($p < 0.0001$).

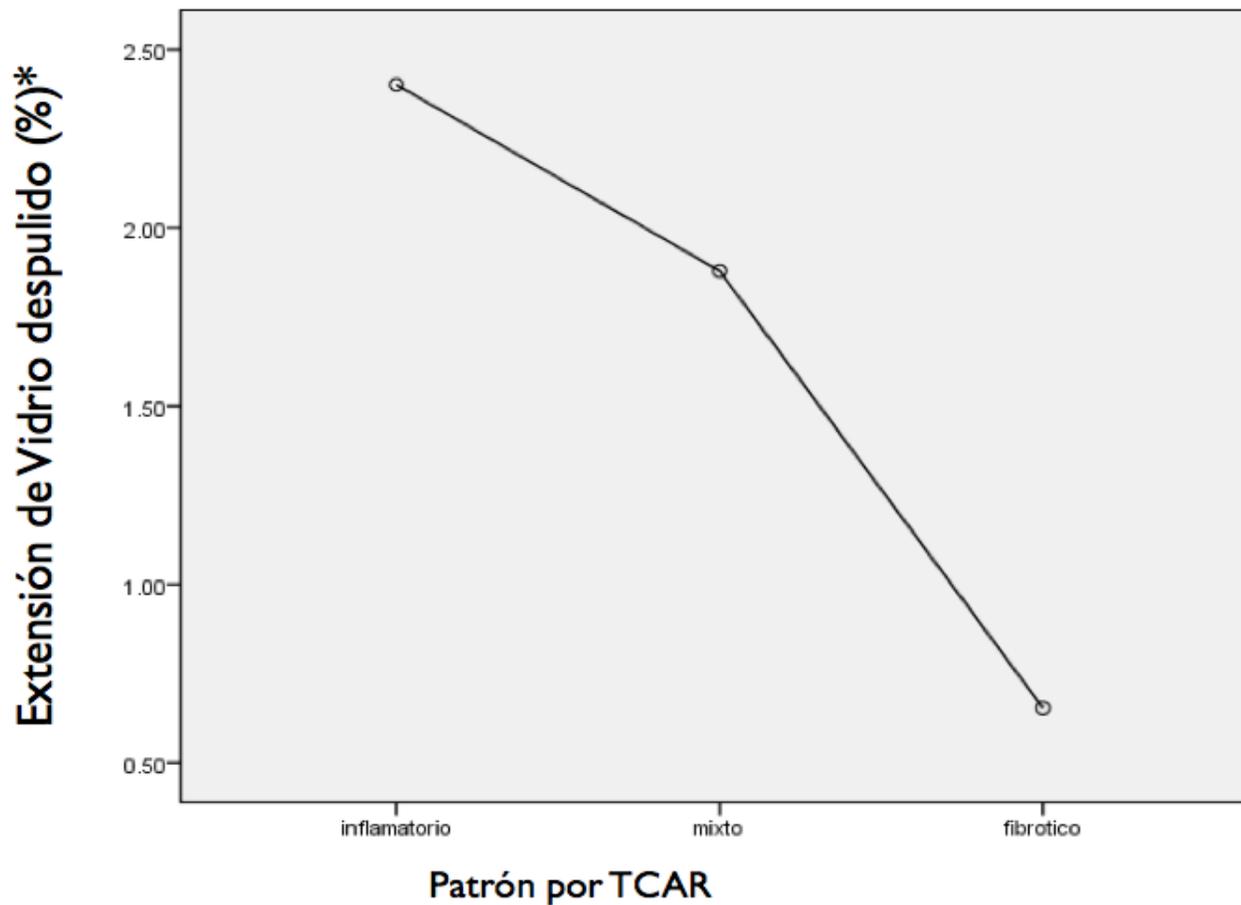
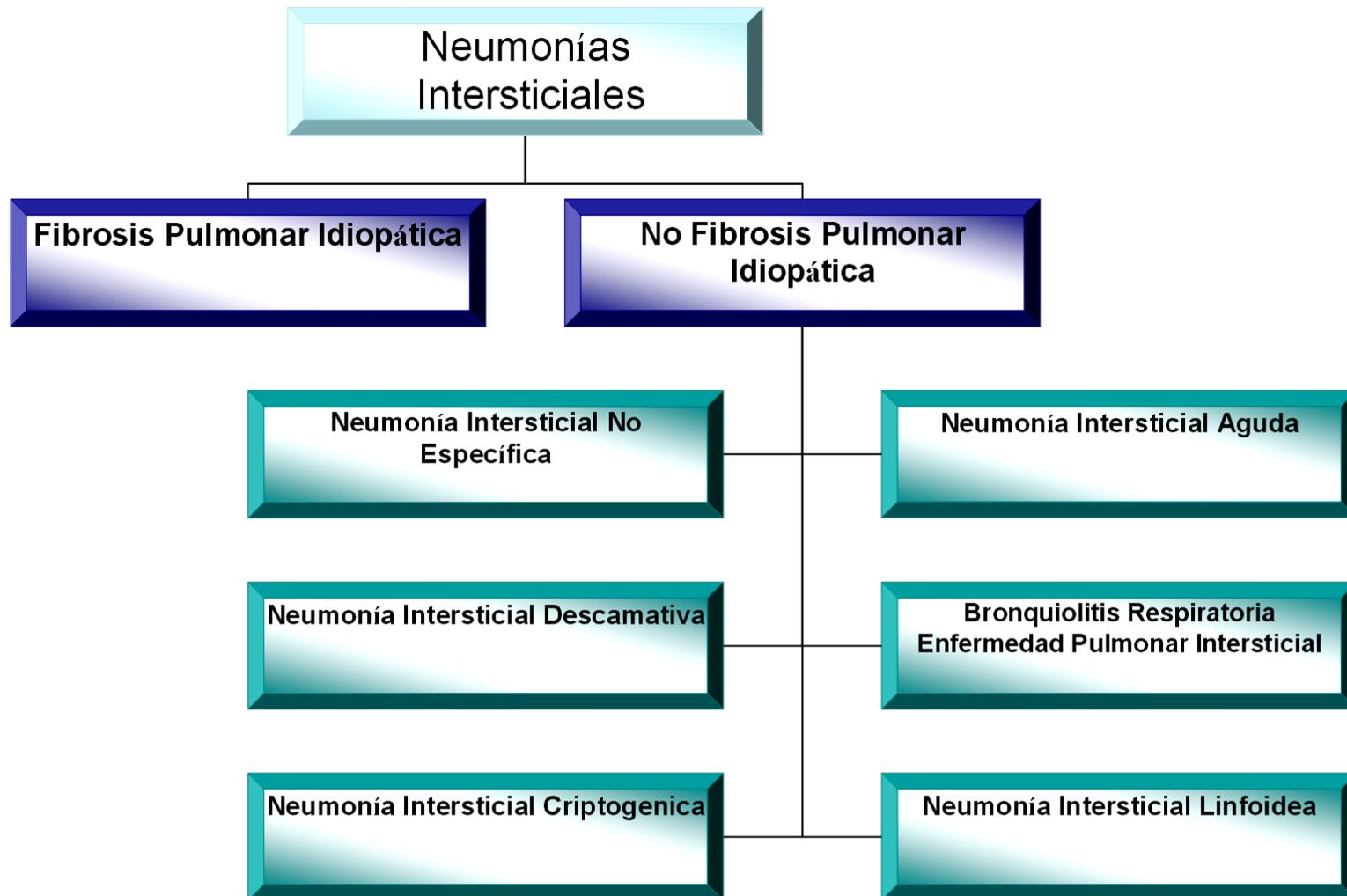


Figura 3. Porcentaje de vidrio despulido de acuerdo al patrón identificado por tomografía. El porcentaje de inflamación va de acuerdo al patrón por TCAR, a menor porcentaje de inflamación mayor tendencia al patrón fibrótico.* de acuerdo a escala de Kazerooni.



Esquema 1. Clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NIIs) de acuerdo al consenso internacional de la ATS / ERS 2002.