

TESIS DOCTORAL

Aplicabilidad de un "Score de TCAR" para determinar la gravedad y el pronóstico en el momento del diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática.

Doctorand

Ricardo Peris i Sánchez.

Programa de Medicina 3139 - RD99/2011.

Departament de Medicina.
Facultat de Medicina i Odontologia.
Universitat de València.
Any 2016.

Directors

Dra. Estrella Fernández Fabrellas.
Dr. Gustavo Juan Samper.



TESIS DOCTORAL

*Aplicabilidad de un "Score de TCAR"
para determinar la gravedad y el pronóstico
en el momento del diagnóstico
de la fibrosis pulmonar idiopática.*

Doctorand

Ricardo Peris i Sánchez.

Programa de Medicina 3139 - RD99/2011.

Departament de Medicina.
Facultat de Medicina i Odontologia.
Universitat de València.
Any 2016.

Directors

Dra. Estrella Fernández Fabrellas.
Dr. Gustavo Juan Samper.



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

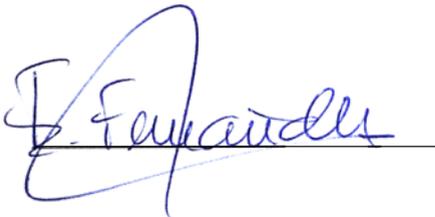
Los Doctores Dña. Estrella Fernández Fabrellas y D. Gustavo Juan Samper

HACEN CONSTAR

Que la tesis doctoral titulada: "Aplicabilidad de un "Score de TCAR" para determinar la gravedad y el pronóstico en el momento del diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática.", presentada por Ricardo Peris i Sánchez, Licenciado en Medicina y Cirugía, para la obtención del doctorado por la Universitat de València ha sido realizada bajo su dirección y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal correspondiente.

Los directores:

Dra. Dña. Estrella
Fernández Fabrellas



Dr. D. Gustavo
Juan Samper



València, 2016

A Ana, perquè sense la seua comprensió i el seu suport açò no haguera estat possible. Perquè estimant tot és més fàcil. Es tanca una història per obrir-ne una altra molt millor.

Als meus pares, el meu germà i a tots els meus docents.

Agraïment especial als directors de tesi Dra. Estrella Fernández-Fabrellas i Dr. Gustavo Juan Samper, per la seua atenció, ajuda i disponibilitat. Sobretot a Estrella, perquè sempre ha cregut en mi i m'ha empenyat cap a aquest projecte il.lusionant i que tantes possibilitats ens ha obert.

A la resta de companys i companyes que han col.laborat per a que este projecte haja vist la llum.

A les persones amb fibrosi pulmonar idiopàtica.

*Diràs que sóc un somniador, però no sóc l'únic;
i espere que algun dia t'unisques a nosaltres
i, aleshores, només hi haurà un sol món.
"Imagine"; John Lennon*

GLOSARIO DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

- 95% IC:** Intervalo de confianza 95%.
- AAE:** Alveolitis alérgica extrínseca.
- ACV:** Accidente cerebrovascular.
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- ATS:** American Thoracic Society.
- BR-ILD:** Bronquiolitis respiratoria asociada a EPID.
- BTB:** Biopsias transbronquiales.
- CAD:** Computer-aided diagnosis.
- CCI:** Índice de comorbilidad de Charlson.
- CPI:** Índice compuesto fisiológico.
- CRP:** Clinical-radiographic-physiologic score.
- DA-aO₂:** Diferencia alvéoloarterial de oxígeno.
- DL:** Dislipemia.
- DLCO:** Difusión de monóxido de carbono.
- DM:** Diabetes mellitus.
- ECM:** Matriz extracelular.
- EPID:** Enfermedades pulmonares intersticiales difusas.
- EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERS:** European Thoracic Society.
- Exp(B):** Exponencial índice pronóstico.
- FPI:** Fibrosis pulmonar idiopática.
- FVC:** Capacidad vital forzada.
- GAB:** Gasometría arterial basal.
- GAP:** Gender, age, physiology.
- hTERT:** Telomerasa transcriptasa inversa humana.
- HAP:** Hipertensión arterial pulmonar.
- HTA:** Hipertensión arterial.
- ICC:** Intraclass correlation coefficient.
- IL-13:** Interleucina 13.
- KCO:** Difusión de monóxido de carbono con corrección parcial por el volumen alveolar.
- LAM:** Linfangioleiomiomatosis.

LBA: Lavado broncoalveolar.
LXOT2: Lysyl oxidase-like2.
MLA: Mean lung attenuation.
MMP: Metaloproteinasas de la matriz.
mMRC: Medical Research Council modificada.
MRCDS: Medical Research Council Dyspnoea Scale.
NAC: N-acetilcisteína.
NIA: Neumonía intersticial aguda.
NID: Neumonía intersticial descamativa.
NII: Neumonías intersticiales idiopáticas.
NINE: Neumonía intersticial no específica.
NIU: Neumonía intersticial usual.
NOC: Neumonía obliterante criptogénica.
ns: No significativo.
p: Nivel de significación.
PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.
PaO₂: Presión arterial de oxígeno.
PFR: Pruebas funcionales respiratorias.
RGE: Reflujo gastroesofágico.
RONs: Reactive oxygen and nitrogen species.
ROSE: Risk stratification score.
SaO₂: Saturación de oxígeno.
SCA: Síndrome coronario agudo.
SFTPA2: Proteína del surfactante A2.
TCAR: Tomografía computerizada de alta resolución.
TGF- α : Factor de crecimiento transformante alfa.
TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta.
Th2: Linfocitos T-helper tipo 2.
TLC: Capacidad pulmonar total.
TM6M: Test de la marcha de 6 minutos.
VC: Capacidad vital.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cronograma de visitas	39
Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada.	54
Tabla 3. Comorbilidades de la población estudiada.	55
Tabla 4. Neoplasias aparecidas durante el estudio.	56
Tabla 5. Índice de comorbilidad de CHARLSON.	57
Tabla 6. Comorbilidades dependientes de FPI.	57
Tabla 7. Características basales Lavado Broncoalveolar (LBA).	58
Tabla 8. Valores de PFR en V1: espirometría, volúmenes, difusión, TM6M y GAB.	60
Tabla 9. Valores de PFR evolutivos: espirometría, volúmenes, difusión, TM6M y GAB.	61
Tabla 10. Resultados TCAR: patrón predominante.	62
Tabla 11. Resultados TCAR: puntuación Scores en cada visita. Entre paréntesis () número de pacientes.	63
Tabla 12. Coeficiente de correlación intraclase para cada patrón.	64
Tabla 13. VISITA 1: Score 1 y pruebas 1 (48 pacientes).	65
Tabla 14. Correlación de todas las PFR y SCORES.	75
Tabla 15. VISITA 3 a los 6-12 meses: Score 2 y pruebas 2 (48 pacientes).	76
Tabla 16. VISITA 5 a los 18-24 meses: Score 3 y pruebas 3 (20 pacientes).	77
Tabla 17. VISITA 7 a los 30-36 meses: Score 4 y pruebas 4 (12 pacientes).	78
Tabla 18. Análisis univariado relación PFR con mortalidad.	79
Tabla 19. Análisis de la relación de SCORES con exitus.	80
Tabla 20. Datos de supervivencia.	80
Tabla 21. Análisis de regresión de COX univariado.	85
Tabla 22. Análisis de regresión de COX multivariado.	86
Tabla 23. Correlaciones SCORES y PFR con significación estadística.	87
Tabla 24. Análisis univariado de la relación scores y mortalidad.	93
Tabla 25. Análisis de regresión de COX univariado.	93
Tabla 26. Características asociadas con aumento de riesgo de mortalidad en FPI. Modificada de Xaubet et al (100).	104

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema enfermedades pulmonares intersticiales difusas.	16
Figura 2. Pauta diagnóstica de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas.	25
Figura 3. Diferentes tipos de alteraciones generales que definen los patrones en TCAR.	46
Figura 4. Cortes de lectura de la TCAR en 3 niveles.	47
Figura 5. Cuantificación del corte de TCAR en un pulmón con división en porcentajes aproximados.	48
Figura 6. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes.	53
Figura 7. Correlación DLCO y Score Panal.	66
Figura 8. Correlación KCO y Score Panal.	67
Figura 9. Correlación TLC y Score Panal.	68
Figura 10. Correlación CPI y Score Panal.	69
Figura 11. Correlación DLCO y Score Total.	70
Figura 12. Correlación KCO y Score Total.	71
Figura 13. Correlación CPI y Score Total.	72
Figura 14. Saturación final y Score Total.	73
Figura 15. Desaturación y Score Total.	74
Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier: supervivencia global.	81
Figura 17. Supervivencia según DLCO<40%.	82
Figura 18. Supervivencia según Score TOTAL ≥ 20 .	83
Figura 19. Correlación DLCO y Score Total inferior.	88
Figura 20. Correlación KCO y Score Total inferior.	89
Figura 21. Correlación KCO y Score Panal inferior.	90
Figura 22. Correlación DLCO y Score Panal inferior.	91
Figura 23. Correlación CPI y Score Panal inferior.	92
Figura 24. Fenotipos de FPI. Modificada de Barlo et al (64).	102
Figura 25. Características radiológicas por TCAR excluyentes de NIU.	120

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	15
1.1. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas: clasificación actual.	16
1.2. Definición y Epidemiología de la FPI.	18
1.2.1 Definición.	18
1.2.2. Epidemiología.	18
1.3. Etiopatogenia de la enfermedad.	19
1.3.1 Etiología: factores de riesgo.	19
1.3.2 Patogenia.	20
1.3.3 Humo del tabaco: particularidades.	22
1.4. Abordaje diagnóstico y manejo evolutivo de la enfermedad.	23
1.5. Tratamiento de la FPI.	28
2. HIPÓTESIS.	32
3. OBJETIVOS.	34
3.1 Objetivo principal.	35
3.2. Objetivos secundarios.	35
4. MÉTODO.	36
4.1. Diseño del estudio.	37
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.	38
4.3. Cronograma.	39
4.4. Exploraciones complementarias.	41
4.4.1. Pruebas de función pulmonar (PFR).	41
4.4.2. Broncoscopia y técnicas complementarias.	43
4.4.3. Técnicas de imagen.	45
4.5. Protocolo de TCAR. SCORE SEMICUANTITATIVO.	46
4.5.1. Definición de patrones de TCAR.	46
4.5.2. Lectura del TCAR y definición del SCORE.	47
4.6. Tamaño muestral.	48

4.7. Análisis estadístico.	49
4.8. Aspectos éticos.	50
4.9. Análisis de los cortes inferiores.	51
5. RESULTADOS.	52
5.1. Características demográficas.	54
5.2. Comorbilidad de los pacientes.	54
5.3. Datos analíticos de los pacientes.	58
5.4. Características del LBA.	58
5.5. Resultados anatomopatológicos.	59
5.6. Pruebas funcionales respiratorias.	59
5.7. Resultados de la TCAR.	62
5.8. Concordancia entre observadores.	63
5.9. Correlación de scores de TCAR y PFR.	64
5.10. Exitus.	79
5.11. Análisis de supervivencia.	80
5.12. Análisis de mortalidad: regresión de COX.	84
5.13. Subanálisis de cortes inferiores.	87
5.13.1. Correlaciones scores de TCAR y PFR	87
5.13.2. Análisis de mortalidad: regresión de COX	92
6. DISCUSIÓN.	94
6.1. Discusión: descriptivo general.	96
6.2. Discusión: análisis de datos.	100
6.2.1. Epidemiológicos.	102
6.2.2. Comorbilidades de FPI.	105
6.2.3. Marcadores analíticos en LBA y suero.	107
6.2.4. Pruebas de función respiratoria.	108
6.3. Discusión: pruebas funcionales respiratorias y pronóstico.	111
6.4. Discusión: pruebas de esfuerzo y pronóstico.	115

6.5. Discusión: análisis de datos de TCAR.	116
6.6. Discusión: scores de TCAR y pronóstico.	120
6.7. Discusión: cortes inferiores.	131
6.8. Limitaciones del estudio.	132
7. CONCLUSIONES.	134
8. BIBLIOGRAFÍA.	136
9. ANEXOS.	166
9.1. Anexo 1: documento de consentimiento informado.	167
9.2. Anexo 2: Índice de Charlson.	170

01

INTRO- DUCCIÓN

1.1 **Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas: EPID**

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se enmarca dentro del grupo de patologías que afectan el intersticio pulmonar conocidas como enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) **(1)**, más concretamente en el subgrupo de neumonías intersticiales idiopáticas (NII), en el grupo actualmente catalogado como NII mayores **(2)** (Figura 1).

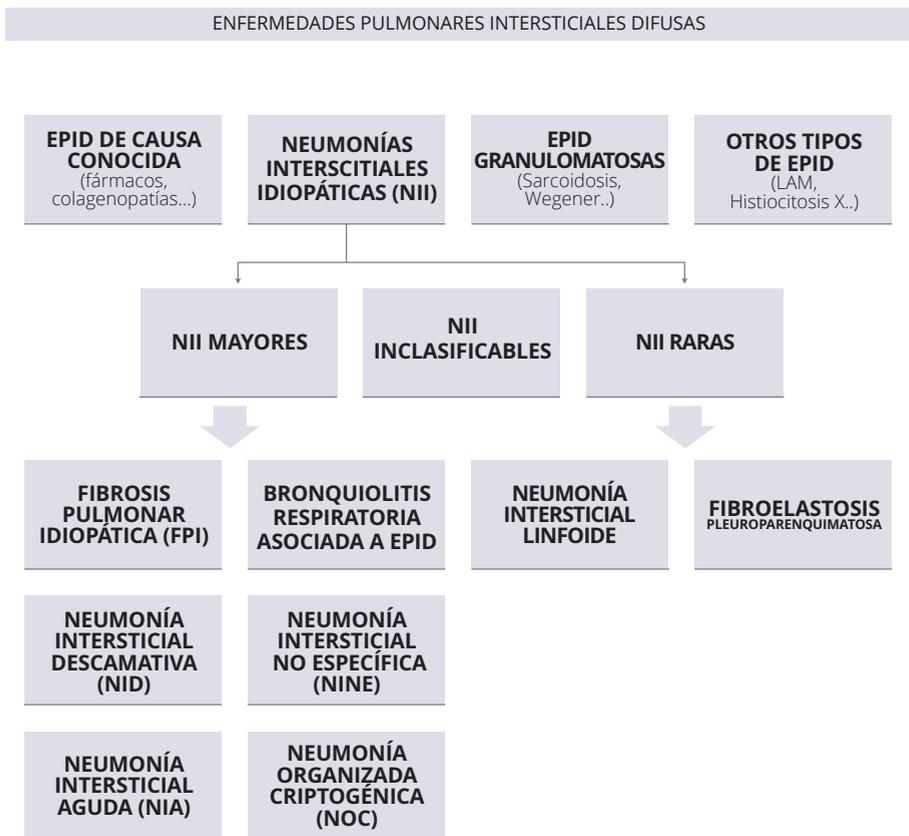


Figura 1. Esquema enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

Las NII se caracterizan por la afectación del intersticio pulmonar por medio de diversas vías de inflamación y fibrosis.

El intersticio pulmonar es el espacio localizado entre el epitelio alveolar y la membrana basal endotelial, punto donde asientan las alteraciones de las NII. No es poco frecuente que también haya afectación de espacio aéreo, vías aéreas periféricas y vasos, con sus respectivos epitelios y endotelios dañados **(3)**.

Dentro del grupo de las EPID, acompañan a las NII otro subgrupo de patologías de diversa índole cuyo nexo de unión es el daño del intersticio pulmonar: unas con etiología conocida como las neumonías intersticiales por exposición a partículas ambientales u ocupacionales o también a fármacos; otras son enfermedades sistémicas como las conectivopatías o las enfermedades granulomatosas; por último un subgrupo de entidades muy bien definidas clinicopatológicamente como la linfangioleiomiomatosis (LAM), la histiocitosis de células de Langerhans o las eosinofilia pulmonares **(1)**.

Las NII se clasifican en las mayores o principales, grupo donde está la FPI y la cual supone alrededor del 50% del total de las mismas, seguido por orden de frecuencia la neumonía intersticial no específica (NINE; 14-36%), la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID y la neumonía intersticial descamativa (BR-ILD/ NID; 10-17%), la neumonía organizada criptogénica (NOC; 4-12%), la neumonía intersticial aguda (NIA; <2%). Otro subgrupo es el de las NII raras, donde se ubica la neumonía intersticial linfocítica (NIL; <2%) y una nueva entidad, la fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática **(2, 4)**. El último subgrupo de menor frecuencia es el de las NII inclasificables, por sus características histopatológicas.

1.2. Definición y Epidemiología de la FPI

1.2.1 Definición

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por la aparición de una fibrosis intersticial progresiva e irreversible. Tiene un pronóstico fatal con una supervivencia mediana de entre 3 a 5 años desde el momento del diagnóstico **(1, 5, 6)**, con tratamiento bien farmacológico que solo es efectivo en determinados pacientes con niveles de afectación funcional escasa y que ha demostrado enlentecer la progresión de la enfermedad **(7, 8)**, o bien con el trasplante pulmonar, tratamiento realmente curativo al que pocos pacientes tienen acceso debido a que las indicaciones son limitadas **(9)**. Se define por tanto como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante, crónica y de causa desconocida que aparece fundamentalmente en adultos de edad avanzada, que se limita a los pulmones y que se caracteriza por un patrón histológico y/o radiológico de neumonía intersticial usual (NIU) **(5, 6)**. Diagnosticar la FPI requiere la exclusión de otras neumonías intersticiales, tanto las idiopáticas (NII) como las enfermedades intersticiales asociadas a exposición ambiental, fármacos o enfermedades sistémicas **(5, 6)**.

1.2.2. Epidemiología

La FPI es la EPID más frecuente y, con mucho, la de peor pronóstico exceptuando a la NIA **(10)**. Afecta a adultos de edad avanzada, entre la sexta y séptima décadas de la vida **(11-13)** con una relación hombre:mujer de alrededor de 2:1. Tiene una incidencia variable que, en la actualidad, no se conoce si se debe a factores geográficos, étnicos, culturales o raciales. La cifra aproximada según

estudios está entre 4,6-7,4 por 100,000 habitantes/año, y tiene una prevalencia de alrededor de 14 por 100,000 habitantes **(6)**.

1.3. Etiopatogenia de la enfermedad

1.3.1. Etiología: factores de riesgo

A pesar de que la FPI se considera una enfermedad de etiología desconocida, se han identificado varios factores de riesgo potencialmente implicados en su aparición. Fundamentalmente las partículas inhaladas del polvo de madera (pino) o de metales (acero, plomo, latón), también de piedra pulimentada, tintes de peluquería o restos emanados por ganado y, con mucho el más frecuentemente relacionado, el humo del tabaco. Todos son ejemplos contrastados con diversos estudios que describen su posible relación con el desarrollo de la enfermedad **(14-16)**.

Otros factores de riesgo asociados a la FPI son posibles infecciones víricas, principalmente por la familia de herpesvirus, aunque también del virus de hepatitis C. En algunas series se ha visto una alta prevalencia de ADN vírico en las biopsias pulmonares **(17)** pero puede que se trate de un factor de confusión, pues en la mayoría de casos estos pacientes estaban en tratamiento inmunosupresor, y en otras series no había diferencias con la serología de pacientes sin FPI **(18)**.

El reflujo gastroesofágico (RGE) también entra dentro del grupo de factores de riesgo de FPI. Aunque no queda claramente establecido el mecanismo por el que las microaspiraciones de ácido podrían llevar a fibrosar el intersticio pulmonar, se ha identificado la presencia de RGE en varias series de pacientes con FPI **(19, 20)**, así como en pacientes con fibrosis pulmonar asociada a esclerodermia **(21)**.

La FPI familiar es una entidad actualmente bien reconocida y se define cuando hay FPI en 2 o más familiares biológicos directos. Aunque supone menos del 5 % del total de FPI **(22, 23)**, no debe ser considerada como una entidad a parte, ya que clínica e histopatológicamente se comportan de la misma manera **(24)**. Lo que realmente las diferencia es que la aparición de la FPI familiar es en edades más tempranas de la vida, lo cual puede que sea debido a que tengan un determinante genético distinto **(25)**. Mutaciones en genes como el ELMOD-2 **(26)**, el de la proteína C del surfactante o de la proteína del surfactante A2 (SFTPA2) **(27)** se han visto implicados en la FPI familiar. Es el descubrimiento de mutaciones en el gen de la telomerasa (hTERT, hTR) **(28, 29)**, visto tanto en FPI familiar como en la FPI esporádica, lo que ha llevado a la comunidad científica a centrarse en el estudio de estos genes como posibles dianas para tratamiento génico en un futuro.

Entre todos los factores de riesgo, ha resultado ser el humo del tabaco el que con mayor fuerza se ha relacionado con la FPI, tanto en la forma familiar como en la esporádica **(30, 31)**. La mayoría de trabajos apuntan al humo del tabaco como factor que disminuye supervivencia en FPI **(32)**, aunque, por el contrario, existe algún trabajo que destaca el posible efecto protector del tabaquismo activo frente a los exfumadores en cuanto a supervivencia **(33)**.

1.3.2. Patogenia

La patogenia de la FPI es compleja, con múltiples vías de fibrosis que, aunque cada vez es mejor conocida, todavía tiene lagunas para su total comprensión.

Cuando aparece una alteración en el epitelio lo habitual es la aparición de fibroblastos que, a su vez, activan una cascada

inflamatoria encaminada hacia la reparación **(34)**. Los fibroblastos producen matriz extracelular (ECM) y se transforman en miofibroblastos para poder llevar a cabo esa tarea. Al finalizar, los miofibroblastos sufren una apoptosis y gracias a la vía enzimática de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), la zona dañada queda completamente regenerada **(35)**.

En la FPI no sucede exactamente así ya que los miofibroblastos no llegan a la apoptosis, por lo que se perpetúa la formación de ECM, se activan mediadores profibróticos y como consecuencia se favorece el incremento de receptores para fibrosis (TGF- α , Il-13...) **(36)**. Todo ello conlleva mayor activación de fibroblastos y se entra en un círculo vicioso con más mediadores profibróticos, más miofibroblastos, y más fibrosis **(37)**.

La activación de fibroblastos tiene varios mecanismos, entre ellos la aparición de agentes externos que lesionan el epitelio, detritus derivados de apoptosis celular o la acción de mediadores como los RONS (reactive oxygen and nitrogen species) mayormente presentes en el humo del tabaco **(38)**. Además, estos fibroblastos tienen la particularidad de adquirir una resistencia a la apoptosis que hace que su número sea cada vez mayor **(39)**.

Otra vía que favorecería la fibrosis es la diferenciación en células mesenquimales a partir de las células transicionales epitelio-mesénquima, gracias a la acción de mediadores como el TGF- α , que activaría las MMP, impediría la reparación normal de la membrana basal y facilitaría la transición a estas células que acabarían incrementando la fibrosis **(40, 41)**. Por último, el reclutamiento hacia la lesión endotelial de fibrocitos provenientes de la médula ósea y la consiguiente transformación en fibroblastos, así como

su capacidad para sintetizar y activar mediadores profibróticos (TGF- β , citoquina Th2...) también parece ser una vía que además parece estar relacionada con peor pronóstico de la enfermedad **(42, 43)**.

Otra estirpe celular diferente de los fibroblastos y que también se relaciona con el aumento de la fibrosis son los macrófagos. De nuevo, la aparición de agentes externos o bien de mediadores internos activan a macrófagos anómalos, los de tipo 2, que no realizan bien su labor de fagocitosis, perpetúan la inflamación y activan agentes profibróticos que provocan la entrada nuevamente en un círculo favorecedor de fibrosis con aumento de fibroblastos **(44)**.

1.3.3. Humo del tabaco: particularidades

El mecanismo por el que el tabaco activa la fibrosis todavía no está demostrado, siendo el estrés oxidativo o la fibrosis por envejecimiento las principales vías propuestas hasta la fecha. La gran dificultad para valorar la acción nociva del humo del tabaco es la gran cantidad de sustancias tóxicas que lo forman. Entre otras, los RONS son agentes conocidos como mediadores de fibrosis, pues alteran el balance oxidación/antioxidación, la actividad proteasa/antiproteasa y activan la apoptosis celular así como la inflamación perpetua **(45, 46)**.

Estudios de laboratorio "in vivo" han demostrado que tras la exposición crónica al humo aparece neutrofilia, alteraciones proteasa/antiproteasa y aumento de síntesis de colágeno **(47)**. Este colágeno al parecer no se asocia a las alteraciones típicas de FPI (fibroproliferación, focos de fibroblastos, remodelado

parénquima). Por contra, estos ensayos sí han demostrado que la exposición al humo supone adquirir mayor susceptibilidad a fibrosis tras exposición a agentes profibróticos como la bleomicina **(48)**. A su vez, estudios "in vitro" han demostrado que el humo aumenta la síntesis de fibroblastos, provoca apoptosis epitelial y mayor diferenciación de macrófagos tipo 2, pero sin haber una clara respuesta profibrótica **(49, 50)**.

Es posible por tanto que haya una predisposición individual caracterizada por tenencia de ciertas proteínas que faciliten respuestas diferentes ante el humo del tabaco **(51)**.

1. 4. Abordaje diagnóstico y manejo evolutivo de la enfermedad

El sustrato histológico de la FPI es la neumonía intersticial usual (NIU), que se acompaña o no de un patrón radiológico típico y que también requiere de la ausencia de exposición a sustancias inhaladas, la toma de ciertos fármacos o asociar conectivopatías **(1, 6)**. Siempre debe aparecer en un contexto clínico adecuado que consiste habitualmente en el desarrollo insidioso de disnea progresiva, aparición de crepitantes inspiratorios en la auscultación y la presencia frecuente de acropaquias **(52, 53)**.

Actualmente están claramente establecidos los criterios diagnósticos de la FPI en los que tienen relevancia tanto la clínica, la anatomía patológica como la radiología. Todavía se considera como el patrón oro la biopsia pulmonar abierta que identifica el patrón histopatológico de NIU consistente en áreas parcheadas de fibrosis marcada con distorsión, quistes de panalización, focos de fibroblastos y ausencia de otras lesiones no-NIU como la presencia

de membranas hialinas, la presencia de focos con neumonía organizativa, granulomas, marcado infiltrado inflamatorio intersticial alejado de las zonas de panalización, cambios predominantemente centrados en la vía aérea o la presencia de otros hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo **(1, 6)**.

En cuanto al papel de las técnicas de imagen para la FPI, su importancia radica en la equiparación del patrón de NIU en la Tomografía Computerizada de Alta Resolución (TCAR) al patrón histopatológico, definido específicamente en la última guía de manejo de FPI basada en la evidencia científica tras confirmarse la elevada correlación existente entre ambos hallazgos, con valores predictivos positivos en torno a 90-100% **(6, 54-59)**.

Se define el patrón radiológico de NIU por una serie de características identificativas: reticulación de predominio subpleural con gradiente apicobasal, áreas de panalización con distorsión de la arquitectura pulmonar y bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción **(60, 61)**. En el patrón de TCAR de “posible NIU”, se encuentran todas las características anteriormente descritas, a excepción de la panalización. En este caso la realización de biopsia quirúrgica y el abordaje multidisciplinar de cada caso individual será quien determine el diagnóstico definitivo de FPI.

La biopsia puede ofrecer diferentes posibilidades con resultados que sean típicos de “NIU patológica”, ya descrita anteriormente, con lo que se llegaría al diagnóstico de FPI; “probable NIU patológica”, con áreas de afectación con fibrosis y/o panalización así como distribución parcheada o con focos de fibroblastos; o “posible NIU patológica”, con fibrosis parcheada o difusa sin panalización pero también sin alteraciones típicas

de otras patologías, en la que el abordaje multidisciplinar sería esencial para llegar al diagnóstico de FPI (6). La figura 2 recoge la propuesta de algoritmo diagnóstico para la FPI.

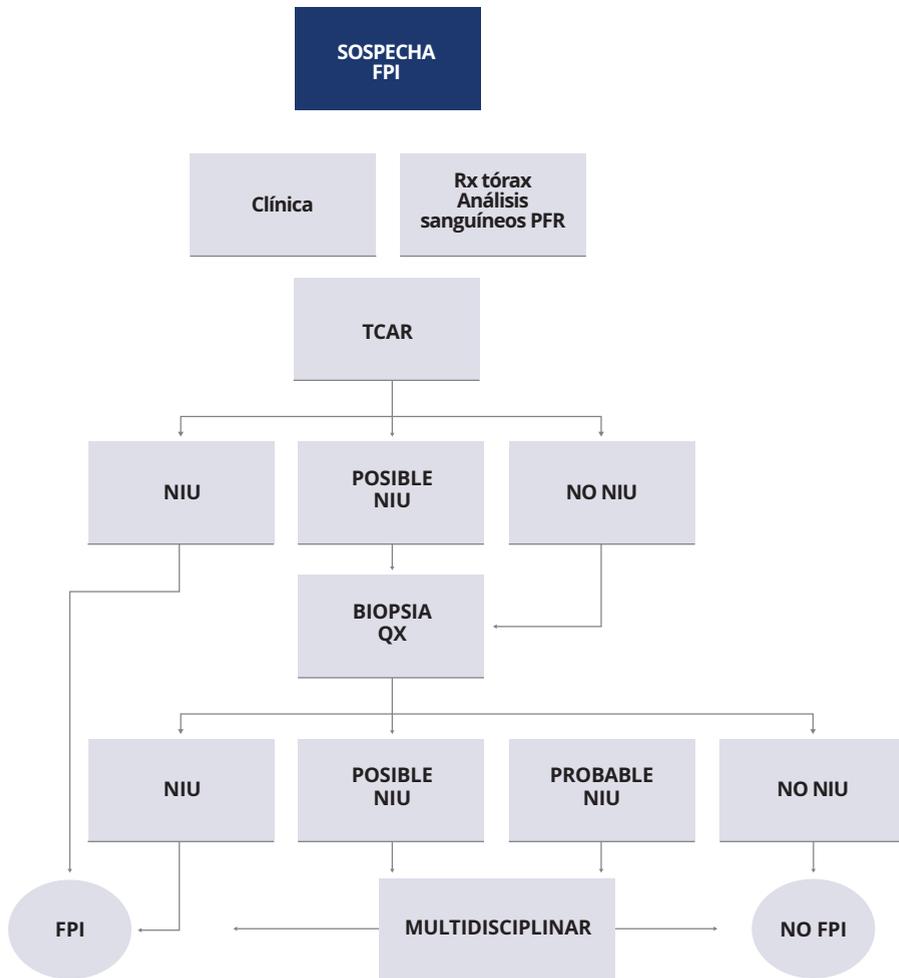


Figura 2. Pauta diagnóstica de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. TCAR: tomografía axial de alta resolución; PFR: pruebas funcionales respiratorias; NIU: neumonía intersticial usual; FPI: fibrosis pulmonar idiopática.(modificado de Raghu et al (6)).

La FPI es una enfermedad considerada dentro del grupo de Enfermedades Raras cuya supervivencia es menor que la mayoría de tumores malignos más frecuentes **(62)**, con una historia natural fatal. Es por eso que es tan importante llegar a disponer de herramientas que, de manera precoz, contribuyan a establecer el pronóstico de la misma.

Actualmente la progresión, estabilidad o mejoría de la enfermedad vienen definidas por criterios de función pulmonar **(63)**. Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) se caracterizan por la aparición de un patrón restrictivo con disminución de la capacidad pulmonar total (TLC) y/o la capacidad vital (VC), junto con descenso de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) con corrección parcial por el volumen alveolar (KCO) **(1)**. Estos valores clasifican al paciente en el momento del diagnóstico de la FPI en una escala de gravedad que puede conferir un pronóstico basal, pero se ha demostrado que no son tan importantes estas cifras iniciales de PFR como los cambios en el tiempo **(64)**. Estos cambios serán los que marquen con mayor claridad la estabilidad o progresión de la enfermedad y además serán determinantes del pronóstico **(65)**. Así, se considera punto de corte para definir empeoramiento o progresión de enfermedad una variación con caída mayor o igual del 10% de la FVC **(66)** o bien mayor o igual del 15% de la DLCO **(67, 68)**, y son los que determinan un peor pronóstico **(66, 67, 68)**. La enfermedad se considera estable cuando la caída de ambos parámetros es menor al 10% en FVC o 15% en DLCO, y la mejoría cuando hay un incremento con los mismos porcentajes.

Hay otros factores que determinan la progresión de la enfermedad pero no todos indican peor pronóstico: algunos datos clínicos, como el aumento de los síntomas respiratorios o la

aparición de agudizaciones propias de la FPI influyen negativamente en el pronóstico a corto plazo, y tanto el empeoramiento de las PFR como el aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR indican no solo progresión de enfermedad sino también son factores pronósticos **(6)**.

Por otra parte, no todos los pacientes con FPI evolucionan de igual modo, por lo que ya se empieza a hablar de distintos fenotipos de FPI **(69)**: aquellos cuya evolución es lentamente progresiva, y los que sufren exacerbaciones frecuentes, lo que propicia el deterioro clínico y funcional más rápido y, por tanto, una mortalidad más precoz, sin que hasta el momento se hayan podido identificar factores predictores que hagan prever qué paciente evolucionará de una u otra manera.

Hay muchos trabajos que abordan el estudio de los factores pronósticos y su relación con la supervivencia de la FPI. La neutrofilia en el lavado broncoalveolar (LBA) **(70)**, la hipertensión arterial pulmonar **(71, 72)**, la distancia y la desaturación en el test de la marcha de 6 minutos (TM6M) **(73)**, la asociación con enfisema **(74)** o la aparición de diversos biomarcadores en suero **(75)** son algunos de los más estudiados recientemente.

Por último, dado que la tendencia global es a unificar riesgos, destaca la aparición reciente de distintas escalas pronósticas en las que se agrupan distintos parámetros, fundamentalmente clínicos, funcionales y radiológicos. Estas están cambiando la visión de la enfermedad pasando de definir la alteración por compartimentos estancos a este nuevo concepto más definitorio de transversalidad de riesgo. Así, la escala GAP (en inglés: gender, age, physiology) **(76)** ofrece 3 niveles de riesgo de uno a tres años para una combinación

de variables epidemiológicas, sexo y edad con las funcionales de FVC y DLCO, consiguiendo ser una buena herramienta para determinar la mortalidad en pacientes con FPI. Otra escala que modifica la GAP, incluye la variable radiológica en lugar de la DLCO y permite una evaluación pronóstica más integrada, pues tiene en cuenta la cantidad de fibrosis mediante un sistema de puntuación cuantitativo **(77)**. Otra escala multidimensional es la escala ROSE (Risk stratificatiOn ScorE) **(78)** que evalúa la disnea por escala MRCDS (Medical Research Council Dyspnoea Scale), el TM6M y el índice compuesto fisiológico o CPI (integra variables funcionales como FVC, DLCO y FEV₁), con resultados que, además, son válidos para determinar riesgo de exacerbaciones de FPI.

1.5. Tratamiento de la FPI

La principal finalidad del tratamiento de la FPI ha consistido históricamente en control de síntomas, como la tos o la disnea, mediante el uso de tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico **(1, 64)**, además del tratamiento paliativo en las últimas fases de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento no farmacológico es básica la oxigenoterapia en caso de que haya insuficiencia respiratoria. Además, otro punto que se ha demostrado positivo en estos pacientes es la rehabilitación respiratoria, consiguiendo incrementar tanto la capacidad de ejercicio como la calidad de vida **(79)**.

La posibilidad de acceder al trasplante pulmonar como última medida en pacientes con criterios tanto de edad como de

función pulmonar adecuados, supone mejora de la calidad de vida, de los diferentes parámetros funcionales y, sobre todo, la mayor supervivencia a corto y medio plazo **(9)**.

Dado que la FPI es una enfermedad crónica y con una supervivencia muy baja para la que no se ha tenido tratamiento que impacte en favor del paciente, durante muchos años se ha intentado el tratamiento farmacológico con terapias que, al parecer, actualmente incluso se demuestran perjudiciales para los pacientes, como la combinación de corticoesteroides con azatioprina y N-acetilcisteína - NAC- **(80)**. Sí parecía un avance la posibilidad de que la NAC mejorara la supervivencia como consecuencia de los buenos datos que sí ofrecía el estudio PANTHER **(80)**, pero finalmente se demostró tras la realización de un estudio en fase III, que no había cambios en cuanto a mantener FVC y, por tanto, mejorar la supervivencia con este tratamiento **(81)**. En los últimos años se ha intentado el tratamiento con múltiples fármacos contra dianas diversas en base a criterios patogénicos, con escasos resultados hasta la aparición de dos fármacos, la pirfenidona **(8, 82, 83)**, antifibrótico que parece ser capaz de incidir en el pronóstico de la enfermedad, logrando además una estabilización de la función pulmonar anual, y el nintedanib, inhibidor de la tirosin-kinasa con resultados similares sobretodo por su capacidad de estabilizar y ralentizar la caída de la función pulmonar anual en la FPI **(9)**. A pesar de que estos fármacos ya se pueden utilizar y pueden ser protagonistas del cambio del pronóstico de los enfermos con FPI, la población a la que va dirigida todavía está limitada a los pacientes leves-moderados, por lo que de momento son una incógnita a la hora de evaluar su capacidad de cambiar el pronóstico de los pacientes más graves.

La terapia génica y molecular probablemente pueda ser el futuro del tratamiento de la FPI, algo que se sigue investigando y que de momento supone un poco de esperanza para estos pacientes **(84)**.

En resumen, la guía de manejo basada en la evidencia resalta la importancia de la TCAR en FPI, no solo por su valor como herramienta diagnóstica, lo que supone no someter al paciente a la biopsia pulmonar quirúrgica, hasta hace poco considerada gold standard de diagnóstico, sino también por su importante papel en el seguimiento y pronóstico de la FPI **(85-88)** permitiendo determinar la progresión de la extensión de la enfermedad **(4)**. Debido a este papel protagonista en el control evolutivo de la FPI, los informes emitidos de TCAR no deberían limitarse a la descripción y localización de patrones radiológicos sino que deberían aportar información (cuantitativa o semicuantitativa) sobre la extensión de los hallazgos descritos, fundamental para valorar precozmente la progresión de la enfermedad, más allá de los propios datos clínicos o funcionales del paciente. Más aún cuando en algunos estudios se ha demostrado la correlación entre las PFR y la extensión de hallazgos de FPI en TCAR **(89, 90)**, identificando factores de mal pronóstico o mortalidad precoz utilizando ambos procedimientos en conjunto **(86, 87)**.

Del mismo modo, en estadios más avanzados de la enfermedad, el deterioro clínico-funcional del paciente puede hacer imposible determinar de manera objetiva la gravedad de la afectación pulmonar, resultando imposible realizar las PFR que identifiquen, tal y como está establecido, el nivel de gravedad de la FPI y, por tanto, permitan establecer un pronóstico y/o su inclusión en un programa de trasplante pulmonar.

El documento de consenso entre ATS/ERS de 2003 **(1)** propició un cambio radical en el abordaje del procedimiento diagnóstico de la FPI, poniendo en valor la utilidad de la TCAR en el diagnóstico de estos pacientes, sugiriendo su importante papel en el control de la evolución. La reciente guía de diagnóstico y manejo de FPI basada en la evidencia **(6)** ratifica este papel importante de la TCAR en el seguimiento, aunque por otra parte no especifica cuál sería el mejor método para cuantificar la extensión de la FPI radiológicamente, lo que deja este aspecto como campo para estudio y abierto a diferentes propuestas.

02

HIPÓTESIS

La TCAR torácica se ha posicionado como una herramienta de gran utilidad en las EPID en general tanto como en la FPI en particular. Es por ello que la hipótesis de este trabajo es que utilizar un sistema de puntuación o "score" semicuantitativo de extensión de TCAR puede ser útil en el momento del diagnóstico de la FPI para evaluar la gravedad del paciente desde el punto de vista morfológico (imagen), en correspondencia con la afectación funcional (PFR).

Del mismo modo, debería ser una herramienta útil para evaluar la progresión de la FPI tal como son las PFR. Ambas exploraciones conjuntas (score de TCAR y PFR) deberían dar más información que las PFR solas en el manejo de estos pacientes.

Por otra parte, la extensión en TCAR de la FPI ayudaría a identificar pacientes con peor pronóstico de manera más fiable que el definido por criterios funcionales habituales, así como prever "exitus" del paciente.

03

OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal:

Evaluar la utilidad un sistema de puntuación (score) semicuantitativo de extensión de FPI en TCAR y establecer su posible relación con los parámetros funcionales que definen actualmente la gravedad de la enfermedad, así como su evolución (función pulmonar, TM6M y parámetros de intercambio gaseoso por gasometría arterial (GAB) y diferencia alvéoloarterial de oxígeno (DA-aO₂)) y también con los hallazgos de broncoscopia, especialmente las características del lavado broncoalveolar (LBA), realizados en una serie de pacientes con FPI, tanto en el momento de establecer el diagnóstico de la enfermedad como durante el seguimiento de la misma.

3.2. Objetivos secundarios:

- Identificar factores morfológicos de mal pronóstico al diagnóstico identificables en el score radiológico.
- Evaluar la utilidad de cuantificar la extensión de la FPI mediante el score semicuantitativo como herramienta de medida objetiva de progresión de la enfermedad.
- Determinar si solo la lectura del último corte de TCAR puede evaluar la progresión de la enfermedad.

04

MÉTODO

4.1. Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional analítico prospectivo de cohorte de cinco años de duración (2006-2010) incluyendo pacientes consecutivos diagnosticados de FPI que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Para realizar el reclutamiento de pacientes se realizó la selección desde la Consulta Monográfica de EPID, tras llegar al diagnóstico de FPI. Para ello tras sospecha diagnóstica de patología intersticial caracterizada por un patrón radiológico con aumento del intersticio en radiografía simple de tórax **(62)**, se confirmaba la FPI mediante visualización de TCAR de imágenes típicas de neumonía intersticial usual (NIU) con reticulación de predominio subpleural, gradiente apicobasal de afectación del parénquima con predominio en lóbulos inferiores, áreas de panalización con distorsión de la arquitectura pulmonar con o sin bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción **(60, 61)**.

Además, se realizaron tanto pruebas de función pulmonar para objetivar patología restrictiva, definida por capacidad vital forzada (FVC) disminuida por debajo de un 80% del valor predicho, y confirmada por pletismografía calculando los volúmenes y capacidades pulmonares en reposo, con una capacidad total pulmonar (TLC) también menor del 80% del valor predicho.

Por último, y para realizar correctamente el diagnóstico diferencial, se realizó broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) para determinar la ausencia de datos característicos de otras patologías no FPI, fundamentalmente caracterizadas por presencia de alto porcentaje de linfocitos (NINE, NOC, AAE...) o de eosinófilos (neumonías eosinófilas).

A su vez, se descartaron otras patologías compatibles con patrón de NIU mediante análisis de laboratorio de autoinmunidad (anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-ENA, factor reumatoide), toma de medicamentos neumotóxicos y descarte de patologías secundarias a inhalación de partículas orgánicas, básicamente por ausencia de exposición y la ausencia de datos compatibles en broncoscopia.

Los pacientes cuyas características del TCAR no eran completamente compatibles con la definición de NIU, a pesar de no tener otras características que confirmaran otras patologías, fueron llevados a cirugía para toma de biopsia pulmonar y/o discusión multidisciplinar y llegar así al diagnóstico definitivo de FPI **(6)**.

Una vez realizado el diagnóstico, se incluía al paciente en el estudio siempre que cumpliera los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, con la consiguiente realización de exploraciones complementarias y las visitas programadas para el estudio.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de selección e inclusión:

- 1.- Pacientes consecutivos con diagnóstico de FPI según criterios establecidos **(1, 6)**
- 2.- Información al paciente y firma del Documento de Consentimiento Informado (Anexo 1).

Criterios de exclusión:

- 1.- Falta de consentimiento por parte del paciente para participar en el estudio.

- 2.- Comorbilidad grave de cualquier origen que hiciera prever un desenlace fatal a corto-medio plazo no relacionado con la FPI.
- 3.- Incapacidad del paciente por cualquier motivo, para realizar TCAR y/o PFR.

4.3. Cronograma:

Se estableció un cronograma de exploraciones programadas durante el seguimiento (Tabla 1), que se cumplió siempre que la evolución clínica del paciente no aconsejara adelantarlas.

Tabla 1. Cronograma de visitas.

VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3
Inclusión	6 meses	12 meses
Anamnesis C. Informado TCAR LBA PFR	Expl. Física Agudizaciones	Expl. Física Agudizaciones TCAR PFR

Abreviaturas: C. Informado: Consentimiento informado; TCAR: Tomografía computerizada de alta resolución; LBA: Lavado broncoalveolar; PFR: pruebas funcionales respiratorias.

El período de inclusión se estableció en el momento del diagnóstico de FPI con la primera visita (V1), en la que se realizó la confirmación y registro del cumplimiento de criterios de inclusión y ninguno de exclusión, así como la firma del consentimiento informado por parte del paciente. Además se registraron comorbilidades de la enfermedad como las propias del paciente, calculándose el índice de comorbilidad de Charlson (CCI) para establecer un pronóstico, y si llevaba o no tratamiento para la FPI, bien paliativo bien N-acetilcisteína a dosis de 600 mg/8 horas. En esta primera visita se programaron las PFR que se describen en el punto 4.4.1, la TM6M y la GAB. Por parte de los radiólogos se realizó la lectura del score del primer TCAR pulmonar, en la que se apoyó el diagnóstico de FPI.

A los 6 meses desde la V1 se realizó una segunda visita (V2), en la que se hizo una evaluación clínica del paciente con la escala de disnea Medical Research Council modificada (mMRC), el nivel de SaO₂ digital en reposo mediante pulsioximetría y se realizó un registro de posibles exacerbaciones agudas de FPI desde la primera visita así como el registro de ingresos hospitalarios por empeoramiento de la situación respiratoria en ese período.

A los 12 meses desde V1 se realizó una tercera visita (V3), en la que de nuevo se realizaron las exploraciones complementarias de seguimiento, PFR, TM6M y GAB. Además, nueva realización y lectura del score de la segunda TCAR pulmonar y, como en cada visita, una evaluación clínica del paciente.

Desde V3 se realizó seguimiento cada 6 meses intercalando sistemáticamente visitas clínicas (como V2) con visitas completas clínico-funcional-radiológicas (como V3), hasta la finalización del estudio (5 años), teniendo todos los pacientes incluidos en seguimiento al menos 12 meses, permaneciendo incluidos en el estudio hasta completar la duración del mismo o hasta su fallecimiento, salvo revocación de su consentimiento de participar.

Los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio fueron analizados estadísticamente hasta el momento de finalización por cualquier causa (voluntario, fallecimiento o trasplante pulmonar).

4.4. Exploraciones complementarias:

4.4.1. Pruebas en laboratorio de función pulmonar:

Una vez realizado el diagnóstico de FPI por los criterios establecidos y firma del consentimiento informado, se realizaron PFR completas, TM6M y GAB, realizados por el mismo enfermero especializado en estas exploraciones, y siguiendo las recomendaciones SEPAR para estas técnicas **(91, 92)**.

Las PFR completas se componen de espirometría forzada, el test de transferencia de monóxido de carbono (DLCO) y la pletismografía para conseguir los volúmenes estáticos. En las EPID, la espirometría forzada se caracteriza por la aparición de un patrón restrictivo, con capacidad vital forzada (FVC) disminuida por debajo de un 80% del valor predicho. La

pletismografía para confirma la restricción funcional calculando los volúmenes y capacidades pulmonares en reposo. Cuando la capacidad pulmonar total (TLC) está por debajo del 80%, se confirma la restricción pulmonar.

La medición de la DLCO se basa en el cálculo de la cantidad de monóxido de carbono que es capaz de atravesar la barrera alvéolo-capilar para valorar la integridad de la misma, que en la FPI está muy disminuida **(65)**.

Todas las exploraciones funcionales se realizaron en el Laboratorio de Exploración Funcional del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Dr. Peset. La espirometría forzada y DLCO con el equipo V-MAX Spectra 22® y los volúmenes estáticos con equipo V.Max Encore 20® en cabina Autobox VS62J®, ambos de Sensor Medics.

La GAB valora la situación del enfermo con FPI evaluando, fundamentalmente, el nivel de presión arterial de oxígeno (PaO₂) y el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (DA-aO₂), siendo habitual el hallazgo de hipoxemia con PaO₂ < 80 mmHg y un aumento del DA-aO₂ > 10 mmHg **(65)**. La GAB se realizó con el enfermo en reposo (sedestación) 10 minutos antes de la punción y analizada en el equipo ABL 520 de Radiometer **(92)** .

El TM6M es una prueba de ejercicio que valora la capacidad del paciente tanto para tolerar la disnea como la capacidad de oxigenación y respuesta hemodinámica durante 6 minutos a paso rápido. En los pacientes con FPI suele haber alteraciones, siendo la desaturación de oxígeno y la distancia recorrida los parámetros evaluables más importantes en la

FPI **(63, 65)**. Se realizó, según normativa, en pasillo llano de 30 metros de longitud y poco transitado **(94, 95)**.

Dentro de las pruebas funcionales cabe destacar que se tuvo en cuenta la cantidad de enfisema presente en estos pacientes mediante el cálculo teórico del "Composite Physiologic Index" (CPI) que resulta de la siguiente ecuación $CPI = 91.0 - (0.65 \times \%DLCO) - (0.53 \times \% FVC) + (0.34 \times \%FEV1)$ **(95)**. El CPI, que tiene una buena correlación con la extensión de la enfermedad en TCAR, elimina la influencia del enfisema en los parámetros de exploración funcional, hallazgo habitual en los pacientes fumadores y presente en el síndrome FPI-enfisema **(1, 6, 96-99)**.

4.4.2. Broncoscopia y técnicas complementarias:

A pesar de que en las guías internacionales **(6, 62)** la broncoscopia con la realización de lavado broncoalveolar (LBA) y biopsias transbronquiales (BTB) está discutida, su importancia radica en el diagnóstico diferencial de la FPI. Habitualmente, en condiciones clínico-radiológicas evidentes para el diagnóstico de FPI, la broncoscopia no debería realizarse **(6, 62)**. En casos de dudas y ante la posibilidad diagnóstica de otras entidades como la neumonía por hipersensibilidad crónica o, menos frecuentemente, una neumonía intersticial no específica (NINE), se recomienda realizar LBA **(62, 100)**, siendo la BTB únicamente susceptible de realización en casos en que la sospecha sea tumoral, sarcoidosis o infecciones **(62, 100)**.

Para la realización de broncoscopia flexible con LBA y BTB se utilizó el broncoscopio Pentax® EB-1570K 2.0. Todas las exploraciones

fueron realizadas por el mismo neumólogo, con más de 15 años de experiencia. Se hizo bajo anestesia local con lidocaína al 10% en forma de aerosol, con 3 pulverizaciones a nivel orofaríngeo espaciadas en intervalos de 1-2 minutos. Posteriormente durante el procedimiento se instilaron dosis de 1 ml de lidocaína al 2% en solución, sin sobrepasar en ningún caso las dosis recomendadas **(101)**. Para el LBA se instiló un total de 150 ml de suero fisiológico a temperatura ambiente, dividido en 3 alícuotas de 50 ml, a nivel de lóbulo medio o llingula. Tras desestimar el fluido recogido de la primera alícuota por considerarla porción bronquial, se realizó el análisis del LBA sobre la mezcla del fluido recuperado de la 2ª y 3ª porción, tanto para estudio microbiológico como citológico, con recuento porcentual de celularidad y consecuente caracterización de las distintas poblaciones linfocitarias. Para catalogar el LBA como válido se tuvo en cuenta que la recuperación final fuera de más de un 30 % del líquido total instilado **(101)**, considerando una celularidad normal si la mayor parte eran macrófagos (80-95%), y en menor porcentaje linfocitos (<15%), y polinucleares neutrófilos (2-5%). Los eosinófilos, basófilos y células plasmáticas son < 1% en un LBA normal.

El análisis por citometría de flujo de las poblaciones linfocitarias y cociente CD4/CD8 en la FPI resulta ser normal, con valores en torno a 2 **(102)**.

Siempre que fue posible se obtuvieron al menos 4 muestras de BTB ciegas realizadas preferentemente a nivel de lóbulos inferiores **(102)**.

4.4.3. Técnicas de imagen :

La TCAR es una técnica de imagen cuya importancia en la FPI radica en la sensibilidad para definir el patrón radiológico de NIU, con una correlación excelente con los hallazgos anatomopatológicos **(59, 60, 61)**. El patrón de NIU debe tener unas características identificativas:

- Reticulación de predominio subpleural.
- Gradiente apicobasal en la distribución de las lesiones, con predominio en lóbulos inferiores.
- áreas de panalización con distorsión de la arquitectura pulmonar con o sin.
- bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción.

En nuestro trabajo, la TCAR se realizó a todos los pacientes con un equipo General Electric Light Speed VCT de 64 detectores (multiple detector computed tomography - MDCT). Las imágenes se obtuvieron con el paciente en decúbito supino y en inspiración máxima, con una colimación de 1.25 mm a intervalos de 10mm, con 120Kv y 335 mAs. El algoritmo de reconstrucción fue el de alta resolución espacial (hueso). Las ventanas para visualizar el parénquima pulmonar eran de 1500 (width) de amplitud y nivel (level) -600 HU **(103)**.

4.5. Protocolo de TCAR. SCORE SEMICUANTITATIVO:

4.5.1. Definición de patrones de TCAR:

Se definieron las características de cada patrón radiológico identificable en la FPI (104-106), para la identificación por los radiólogos lectores y mejorar su concordancia tal como recomienda la literatura (107), detallados en Figura 3:

Honey-comb (panal): Espacios aéreos quísticos, desde varios milímetros hasta 1 centímetro de tamaño, con paredes densas bien definidas, situados en zonas subpleurales.

Vidrio deslustrado: Incremento de la atenuación del pulmón (como bruma) que permite ver a su través los vasos subyacentes.

Reticular: Líneas irregulares intralobulares entrecruzadas al azar y separadas por pocos milímetros.

Distorsión de la arquitectura pulmonar: Desplazamiento anormal de bronquios, vasos pulmonares, cisuras interlobares o septos interlobulares

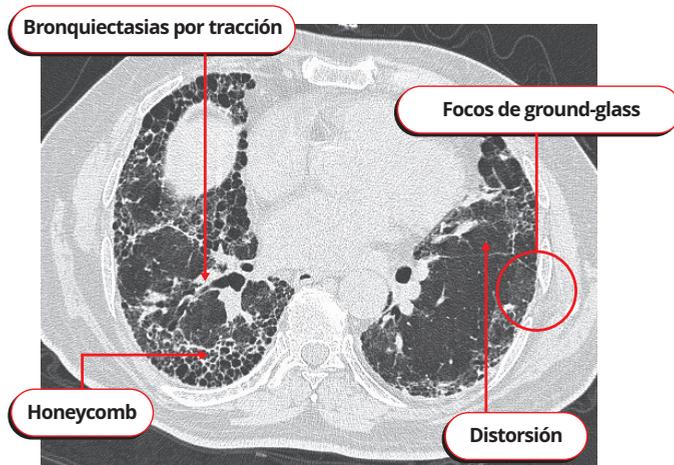


Figura 3. Diferentes tipos de alteraciones principales que definen los patrones en TCAR.

4.5.2. Lectura del TCAR y definición del SCORE:

El TCAR fue leído por dos radiólogos independientes de acuerdo con el siguiente protocolo: se seleccionan 3 cortes de cada TCAR que permiten evaluar 6 zonas, 3 del pulmón derecho y 3 del izquierdo (Figura 4):

- Corte superior: a nivel de carina traqueal
- Corte inferior: punto más elevado del hemidiafragma derecho
- Corte medio: en medio de los anteriores



Figura 4. Cortes de lectura de la TCAR en 3 niveles.

Cada corte se divide por la mitad en cada uno de los pulmones mediante el trazado de una línea divisoria horizontal que deja un área evaluable del 50%; un trazado perpendicular a esta línea horizontal, deja un área evaluable del 25% de cada pulmón. Cada 25% se subdivide en 5 partes, lo que supone un área del 5% en cada una de ellas. En cada corte y en cada pulmón, se identifica la presencia o ausencia de los patrones radiológicos descritos según la siguiente puntuación (Figura 5):

- 0 (ausente)
- 1 ($\leq 10\%$)
- 2 (11-20%)
- 3 (21-30%)
- 4 (31-40%)
- 5 (41-50%)
- 6 ($> 50\%$)

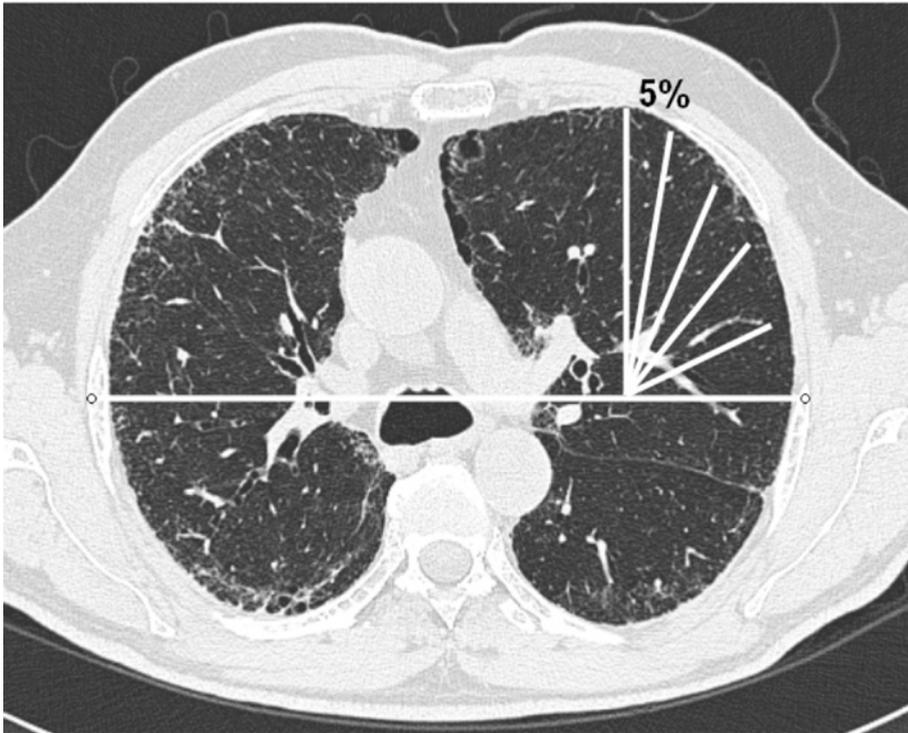


Figura 5. Cuantificación del corte de TCAR en un pulmón con división en porcentajes aproximados.

El sumatorio de puntuaciones de cada patrón en cada corte de TCAR lo definimos como SCORE DEL PATRÓN; el patrón con score más elevado lo definimos como PATRON PREDOMINANTE. La suma de todas las puntuaciones obtenidas en el TCAR de un mismo paciente es el SCORE TOTAL.

4.6. Tamaño muestral:

Atendiendo a nuestros datos preliminares (**108**), y utilizando el programa C4-Study Design Pack versión 1.1 de GSK, S.A., se realizó el cálculo de la significación de un coeficiente de correlación lineal

(r de Pearson) esperado de 0.60 entre puntuaciones de scores y valores de PFR (FVC, DLCO, TLC), considerando un riesgo alfa de 0.050 y un riesgo beta de 0.10 con una estimación de pérdidas del 10%. El número de sujetos necesario fue 24.

4.7. Análisis estadístico:

Los datos fueron tabulados y analizados en base de datos diseñada al efecto en el programa estadístico SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA). Tras comprobar la normalidad de las variables, se compararon las cuantitativas mediante ANOVA o test t para muestras no pareadas según el propósito del análisis. Las variables cualitativas se estudiaron mediante Chi-cuadrado. Se estudió la relación entre score de TCAR y parámetros funcionales mediante tests de correlación de Spearman o Pearson, según la distribución y tipo de variables incluidas en este análisis.

Se completó el análisis estadístico con análisis de supervivencia mediante test de Kaplan-Meier, así como análisis de regresión de COX, tanto univariado como multivariado para identificar factores, fundamentalmente del score de TCAR y PFR, relacionados con mal pronóstico y en relación con el tiempo.

El nivel de significación para todos los análisis estadísticos fue $p < 0.05$.

La concordancia interobservador de la puntuación radiológica del score de TCAR se analizó mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC: intraclass correlation coefficient). Desde el punto de vista matemático, es el índice más apropiado para cuantificar la concordancia entre diferentes mediciones de

una variable numérica, es decir, para cuantificar la fiabilidad de las mediciones asociadas a las variables cuantitativas continuas **(109, 110)**. Fleiss y Cohen demostraron que el ICC es matemáticamente equivalente a los índices kappa y kappa ponderado **(111)**. Sin embargo, una de las principales limitaciones del ICC es la dificultad de su cálculo, ya que debe ser estimado de distintas formas dependiendo del diseño del estudio. La forma de cálculo más habitual se basa en un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas. La variabilidad total de las mediciones se puede dividir en dos componentes: la variabilidad debida a las diferencias entre los distintos sujetos y la debida a las diferencias entre las medidas para cada sujeto. Esta última, a su vez, depende de la variabilidad entre observaciones y una variabilidad residual o aleatoria asociada al error que conlleva toda medición.

Los valores del ICC oscilan entre "0" o ausencia de concordancia, y "1" o concordancia absoluta. Al igual que en el caso del índice kappa, la interpretación consensuada sería Baja si $ICC < 0,40$; Regular/Buena si $ICC 0,41-0,75$; Muy Buena si $ICC > 0,75$ **(112)**.

4.8. Aspectos éticos:

El estudio fue aprobado por el comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, con la autorización correspondiente del responsable del Centro (Director Gerente). Se informó al paciente por escrito de la naturaleza y propósitos del estudio y se obtuvo su consentimiento informado. Los derechos de los pacientes estuvieron en todo momento protegidos por la declaración de Helsinki.

4.9. Análisis de los cortes inferiores:

Se realizó un subanálisis independiente de los datos solo con los cortes de TCAR de los niveles inferiores (cúpula diafragmática derecha), y se determinó a nivel estadístico su correlación con los datos funcionales, de esfuerzo y gasométricos. Además se analizaron sus posibles implicaciones pronósticas al diagnóstico, es decir, en V1, mediante un estudio de regresión de COX.

05

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 73 pacientes, 46 hombres (63%) de edad media 73.8 ± 8 años sin diferencias por sexo (H: 72.7 ± 8.9 vs M: 75.8 ± 6.8 , $p=0.12$), de los cuales finalmente 48 fueron incluidos por cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La duración media del estudio fue de $47,78 (41,9 -53,7)$ meses.

Los motivos de exclusión fueron: negativa del paciente a participar (4 pacientes), imposibilidad de realizar las exploraciones complementarias (broncoscopia 14 pacientes o TCAR 3 pacientes) e incumplimiento de los plazos temporales entre exploraciones establecidos en el diseño del estudio (4 pacientes) (Figura 6).

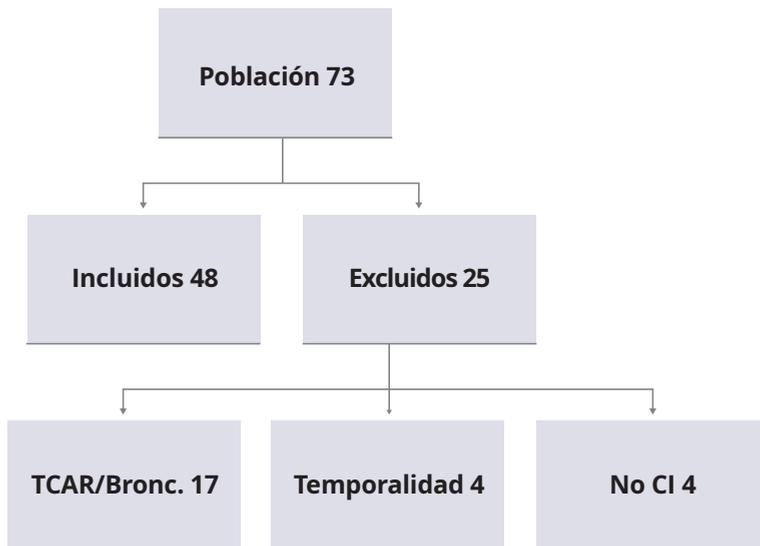


Figura 6. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes.

Abreviaturas: TCAR: tomografía computerizada alta resolución; CI: consentimiento informado.

5.1. Características demográficas:

Los 48 pacientes tenían una edad media 71,6 años, siendo el 68,87% hombres. El 66,7% de los pacientes eran fumadores, 14,6% de ellos activos y 52,1% exfumadores (Tabla 2). Fallecieron durante el periodo de estudio 17 pacientes (35,4%) . Se remitieron 2 pacientes a trasplante pulmonar.

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada.

Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • 33 Hombres (68.8%) • 15 mujeres (31,3%)
Edad	71.6 años (IC95%: 69.22-84.02)x
Tabaquismo	
<ul style="list-style-type: none"> • Nunca • Ex fumador • Activo 	<ul style="list-style-type: none"> 16 (33,3%) 25 (52,1%) 7 (14,6%)

Abreviaturas: Valores expresados en valor absoluto y (%). IC: intervalo de confianza.

5.2. Comorbilidad de los pacientes:

Los 48 pacientes tuvieron una media de 2,1 patologías como comorbilidad. Entre ellas destacan la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, con más de la mitad de pacientes con hipertensión arterial o dislipemia (Tabla 3).

Tabla 3. Comorbilidades de la población estudiada.

COMORBILIDAD	N (%)
HTA	27 (56,3)
DM	19 (39,6)
DL	24 (50)
SCA	11 (22,9)
ARRITMIA	5 (10,4)
ACV	3 (6,3)
Media comorbilidades/ paciente	2,1 (1,7-2,4)

Abreviaturas: Valores expresados en valor absoluto y (%). N: número entero; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; SCA: síndrome coronario agudo; ACV: accidente cerebrovascular.

Una quinta parte de los pacientes tuvieron al menos una neoplasia durante el período de estudio, siendo las de vías urinarias y la pulmonar las más frecuentes (Tabla 4).

Tabla 4. Neoplasias aparecidas durante el estudio.

Tipos de neoplasia	N (% del total)
PULMÓN	2 (4,2)
COLON	2 (4,2)
RENAL	1 (2,1)
VESICAL	3 (6,3)
PULMÓN-VEJIGA	1 (2,1)
PRÓSTATA	1 (2,1)
TOTAL	10 (20,9)

Se realizó el cálculo de la supervivencia estimada mediante el índice de comorbilidad de Charlson (CCI) (Anexo 2), resultando una comorbilidad global de grado medio (2,77: 1,8-3,8) lo que supone un riesgo de mortalidad del 26-52% (Tabla 5).

Tabla 5. Índice de comorbilidad de CHARLSON.

CHARLSON	Valor (P ₂₅₋₇₅)
Charlson neto	2,77(1,8-3,8)
Charlson neto sin FPI	1,77(0,8-4,8)
Charlson con edad sin FPI	4,43(3,7-4,9)

Abreviaturas: Valores expresados en valor absoluto. P25-75: percentil25-75; FPI: fibrosis pulmonar idiopática.

Las comorbilidades atribuibles a la propia FPI fueron el enfisema en lóbulos superiores, la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) y las exacerbaciones agudas de FPI (Tabla 6). Cabe destacar que sólo hubo 2 exacerbaciones, que produjeron el fallecimiento del paciente. Además se podría añadir las neoplasias pulmonares como enfermedad asociada a la FPI.

Tabla 6. Comorbilidades dependientes de FPI.

COMORBILIDAD	N(%)
Exacerbaciones	2 (4,2%)
Enfisema	5 (10,4%)
Hipertensión arterial pulmonar	6 (12,5%)

Abreviaturas: Valores expresados en valor absoluto y (%). N (número entero).

5. 3. **Datos analíticos de los pacientes:**

Se realizaron análisis de autoinmunidad en todos los pacientes de la muestra, sin objetivar ninguna alteración compatible con patología del tejido conectivo, en consonancia con la ausencia de clínica compatible con alguna de estas enfermedades.

5. 4. **Características del LBA:**

Considerando la celularidad normal del LBA la constituida por macrófagos 80-90%, linfocitos 5-15%, neutrófilos <1%, eosinófilos <1%, mastocitos <1% (66), se obtuvo un recuento celular normal en 9 pacientes (26.5%), en 9 (25%) fue neutrofílico (>5% neutrófilos), y en 5 (13.9%) mixto (neutrofílico y linfocitario), no siendo evaluable o no realizable en el resto de pacientes (Tabla 7). En ninguno de los análisis se objetivaron anomalías por malignidad ni tampoco se aisló ningún agente infeccioso potencialmente patógeno.

Tabla 7. Características basales Lavado Broncoalveolar (LBA).

LBA	n (%)
Neutrofílico	9 (18.7)
Mixto	5 (10.4)
Normal	8 (18.7)
No evaluable	25 (52,1)

Abreviaturas: Valores expresados en valor absoluto y (%); n: número entero.

5.5. Resultados anatomopatológicos:

Todos los pacientes fueron sometidos a broncoscopia para el procedimiento del diagnóstico diferencial y se realizó BTB en 21 de ellos (58.3%). Los resultados fueron compatibles con neumonía intersticial usual (NIU) en 2 pacientes, mostrando el resto un patrón inflamatorio inespecífico o hallazgos de parénquima pulmonar normal.

Se obtuvo el diagnóstico por biopsia pulmonar quirúrgica en 6 de los 48 pacientes (12,5%), todos ellos con características típicas de NIU. El resto fueron diagnosticados por criterios clínico-radiológicos una vez descartadas otras posibles causas de EPID y tras discusión multidisciplinar.

5.6. Pruebas Funcionales Respiratorias:

Las características funcionales en el momento del diagnóstico (Tabla 8) mostraron pacientes con restricción leve, FVC 87,5%, FEV1 89,96% y FEV1/FVC 79,7%, con una disminución leve-moderada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) de 55,19%.

Se realizó TM6M con una distancia media recorrida de 395 metros, SaO2 inicial de 94.38% y SaO2 final de 87.21%, siendo la desaturación media del TM6M (diferencia entre la SaO2 inicial y final) de 7.28%. La DAaO2 fue de 29,7 mmHg; un 68,2% de los pacientes tenían hipoxemia (PO2=72.10±13 mmHg) y un 12,5% de ellos en rango de insuficiencia respiratoria en el momento del diagnóstico (PO2=49,8± 8 mmHg).

Los cambios evolutivos de se muestran en la tabla 9.

Tabla 8. Valores de PFR en V1: espirometría, volúmenes, difusión, TM6M y GAB.

PRUEBA	Parámetro	VISITA 1 Media (IC95%)
ESPIROMETRÍA	FVC (%)	87,51 (81,87-93,15)
	FEV1 (%)	89,96 (83.73- 96.18)
	FEV1/FVC (%)	79,7 (77,58 – 81,68)
DIFUSIÓN	DLCO (%)	55,19 (49.63-60,75)
VOLÚMENES	KCO (%)	88.23 (81.13-95.34)
	TLC (%)	76,83 (72,07-80.22)
TM6M	Distancia (metros)	395 (347,37-442,62)
	SaO2 inicial (%)	94.38 (93,4-95,3)
	SaO2 final (%)	87.21 (84.81-89.61)
	Desaturación (SaO2 inicial – SaO2 final)	7.28 (5.26-9.31)
GASOMETRÍA	PaO2 (mmHg)	72.1 (66.64-77.57)
	PaCO2 (mmHg)	39.31 (37,32-41,31)
	DAaO2 (mmHg)	29,7 (24,19-35,34)

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired forced in one second; FEV1/FVC: ratio forced expired forced in one second and forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; SaO2: saturación de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; PaCO2: Presión arterial de dióxido de carbono; DaaO2: diferencia alveoloarterial de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio. Valores expresados como media e intervalo de confianza 95%. *Valor absoluto y (%).

Tabla 9. Valores de PFR evolutivos: espirometría, volúmenes, difusión, TM6M y GAB.

Prueba-Parámetro	VISITA 3 Media (IC95%)	VISITA 5 Media (IC95%)	VISITA 7 (n=9) Media (IC95%)
FVC (%)	91,22 (69,65-112,80)	85,7 (73,71-97,69)	77,75 (63,3 -92,2)
FEV1 (%)	91,44 (65,9 - 116,96)	90,15 (76,2 - 104,11)	82,13 (69,3- 94,2)
FEV1/FVC (%)	80,56 (77,22 - 83,96)	83,67 (79,22 - 87,78)	83,56 (79,56 - 87,44)
DLCO (%)	52,33 (40,46-64,20)	52,45 (44,03-60,87)	41,00 (26,36-55,6)
KCO (%)	89 (79,7- 98,30)	93,25 (80,85-105,65)	80,0 (56,6-103,4)
TLC (%)	81,22 (67,62-	70,50 (63,66- 77,34)	63,4 (51,6-75,13)
Distancia (metros) TM6M	414,69 (368,6-460,7)	407,38 (316,4-498,3)	389,0 (249,2-528,7)
SaO2 inicial (%)	93,33 (90,5-6,1)	94,38 (92,2-6,5)	94,5 (75,4-113,5)
SaO2 final (%)	86,11 (78,8-93,4)	88,38 (84,5-92,2)	86,5 (-21,5- 194,5)
Desaturación (SaO2inicial - final)	7,56 (2,12-12,99)	6 (3,3-8,6)	NC (solo 1 dato, la media es 1 constante)
PaO2 (mmHg)	78,35 (72,43-84,27)	81,82 (71,8-91,9)	66,8 (53,9-79,6)
PaCO2 (mmHg)	37,64 (35,8-39,44)	40,11 (37,2-42,9)	42,7 (36,1-49,2)
DAaO2 (mmHg)	28,9 (24,2 a 33,6)	18,22 (9,7 a 26,7)	30,3 (20,6 a 39,9)
CPI	42,09 (37,7-46,5)	41,98 (35,7-48,3)	50,65 (31,0-70,3)

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired forced in one second; FEV1/FVC: ratio forced expired forced in one second and forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; SaO2: saturación de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; PaCO2: Presión arterial de dióxido de carbono; DaaO2: diferencia alveoloarterial de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio. Valores expresados como media e intervalo de confianza 95%. *Valor absoluto y (%).

5. 7. Resultados de la TCAR:

Se realizó una TCAR anual a cada paciente según posibilidad por capacidad o fallecimiento, durante un período mínimo de 1 año, es decir, 2 TCAR al menos por cada paciente. De los 48 casos, 42 tenían patrón de NIU y 6 patrón de posible NIU.

El patrón predominante fue el patrón reticular en 85,4% de los pacientes. A medida que progresa la enfermedad, se detecta panalización en más número de pacientes entre los que sobreviven (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados TCAR: patrón predominante.

Patrón predom.	TCAR 1 N (%)	TCAR 2 N (%)	TCAR 3 N (%)	TCAR 4 N (%)	Global N (%)
Retículo	41 (85,4)	35 (74,5)	17 (81)	10 (83,3)	103 (80,5)
Panal	7 (14,6)	9 (19,1)	3 (14,3)	1 (8,3)	20 (15,6)
Vidrio	0	1 (2,1)	0 (0)	1 (8,3)	2 (1,6)
Distorsión	0	2 (4,3)	1 (4,8)	0 (0)	3 (2,3)

Abreviaturas: Valores expresados en valor absoluto y (%).

La puntuación de cada uno de los scores según las diferentes visitas se detalla en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados TCAR: puntuación Scores en cada visita. Entre paréntesis () número de pacientes.

Patrón	SCORE 1 (48) media (IC95%)	SCORE 2 (47) media (IC95%)	SCORE 3 (21) media (IC95%)	SCORE 4 (12) Media (IC95%)
Retículo	13,42 (10,02-16,82)	13,00 (9,23-16,77)	13,5 (11,93-15,07)	12,58 (10,27-14,89)
Panal	4,23 (2,36-6,10)	6,04 (3,76-8,33)	3,38 (1,14 -5,62)	4,00 (-0,37-8,37)
Vidrio	0,17 (-0,20-0,53)	0,33 (-,08 a 0,75)	0,33 (0,02 a 0,65)	2,33 (-1,22 a 5,89)
Distorsión	2,08 (0,72-3,45)	3,08 (1,49-4,67)	3,41 (2,54-4,29)	4,33 (2,67-5,99)
TOTAL	19,17 (11,16 -27,17)	20,41 (12,68-28,15)	19,25 (15,97 -22,52)	23,25 (17,43-29,07)

Abreviaturas: Valores expresados como media e intervalo de confianza 95%.

5. 8. Concordancia entre observadores:

Se realizó la lectura de cada uno de los TCAR por parte de 2 radiólogos independientes.

Se realizó el ICC para todas las mediciones en todos los Scores (retículo, vidrio, distorsión, panal y total). La concordancia en los scores de mayor interés (panal y total) era de 0,929 y 0,781 respectivamente, reflejando así una concordancia excelente (Tabla 12).

Tabla 12. Coeficiente de correlación intraclase para cada patrón.

SCORE	ICC (IC95%)	p
RETÍCULO	0,576 (0,35-0,73)	<0,001
VIDRIO	-0,007 (-0,29-0,27)	0,51
DISTORSIÓN	0,611 (0,39-0,76)	<0,001
PANAL	0,926 (0,87-0,95)	<0,001
TOTAL	0,781 (0,64-0,87)	<0,001

Abreviaturas: **ICC:** Índice de correlación intraclase; Valores expresados como media e intervalo de confianza 95%); p (nivel de significación)

5. 9. Correlación de scores de TCAR con PFR:

Encontramos una correlación significativa en V1 para el **score de PANAL** y %DLCO, %TLC y %CPI. También para el **score TOTAL** de fibrosis con %DLCO, %KCO y %CPI . Se observa además una correlación significativa del **score de DISTORSIÓN** con %DLCO (Tabla 13).

Tabla 13. VISITA 1: Score 1 y pruebas 1 (48 pacientes)

PRUEBA	SCORE RETICULO r p	SCORE PANAL r p	SCORE VIDRIO r p	SCORE DISTORSIÓN r p	SCORE TOTAL r p
FVC (%)	-0,093 0,529	-0,282 0,052	-0,042 0,779	-0,212 0,149	-0,260 0,074
FEV1 (%)	-0,116 0,434	-0,252 0,084	-0,210 0,151	-0,231 0,114	-0,286 0,049
FEV1/FVC (%)	0,03 0,859	0,137 0,343	-0,317 0,02	-0,006 0,966	0,039 0,786
DLCO (%)	-0,282 0,052	-0,503 <0,001	-0,203 0,165	-0,390 <0,01	-0,551 <0,001
KCO (%)	-0,282 0,055	-0,553 <0,001	-0,210 0,157	-0,299 0,041	-0,501 <0,001
TLC (%)	-0,047 0,750	0,173 0,039	0,117 0,429	-0,171 0,245	-0,199 0,175
CPI (%)	0,250 0,087	0,476 <0,001	0,099 0,505	0,368 <0,01	0,514 <0,001
Distancia TM6M	0,203 0,249	0,256 0,144	0,055 0,757	0,112 0,527	0,246 0,161
SaO2 inicial (%) TM6M	-0,263 0,133	0,135 0,448	0,108 0,541	-0,365 0,034	-0,302 0,083
SaO2 final (%) TM6M	-0,451 <0,01	0,310 0,079	-0,121 0,504	-0,293 0,098	0,453 <0,01
Nivel Desaturación TM6M	0,531 <0,001	-0,346 0,049	0,168 0,349	0,195 0,277	0,433 <0,01
PaO2 (mmHg)	-0,027 0,864	0,249 0,112	0,141 0,374	0,142 0,371	-0,150 0,343
PaCO2 (mmHg)	-0,045 0,775	0,005 0,975	-0,168 0,287	-0,091 0,568	0,066 0,679
DAaO2 (mmHg)	0,044 0,787	-0,237 0,135	-0,053 0,742	-0,188 0,239	0,107 0,506

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired forced in one second; FEV1/FVC: ratio forced expired forced in one second and forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; CPI: composite physiologic index; SaO2:saturación de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; DAaO2: diferencia alveolo-arterial de oxígeno; p: nivel de significación; ns: no significativo, r: coeficiente de correlación. Valores expresados como media y desviación estándar.

En el TM6M encontramos una correlación significativa con el **score TOTAL** de fibrosis y la SaO₂ final, y con el nivel de desaturación. Sin embargo no hubo correlación con la distancia recorrida o la SaO₂ inicial. El **score de PANAL** y el grado de desaturación también mostraron correlación significativa. El **score de RETÍCULO** correlacionaba con el nivel de desaturación y la SaO₂ final (Tabla 13).

En las Figuras 7-15 se observa gráficamente la correlación de los datos más importantes de función pulmonar y los **scores de panal y Total** en V1.

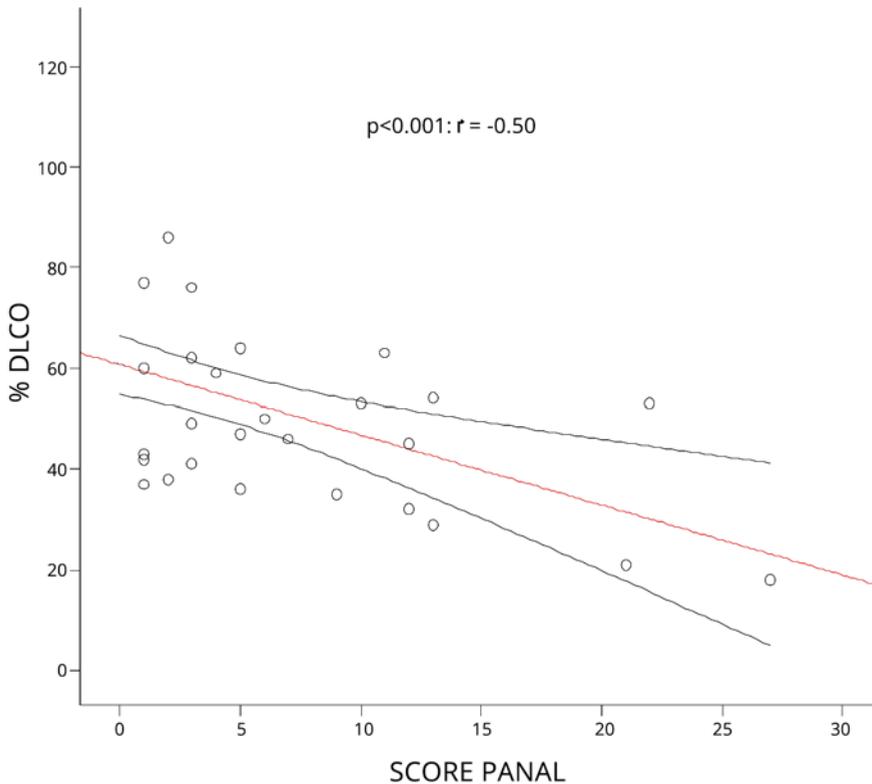


Figura 7. Correlación DLCO y Score Panal.

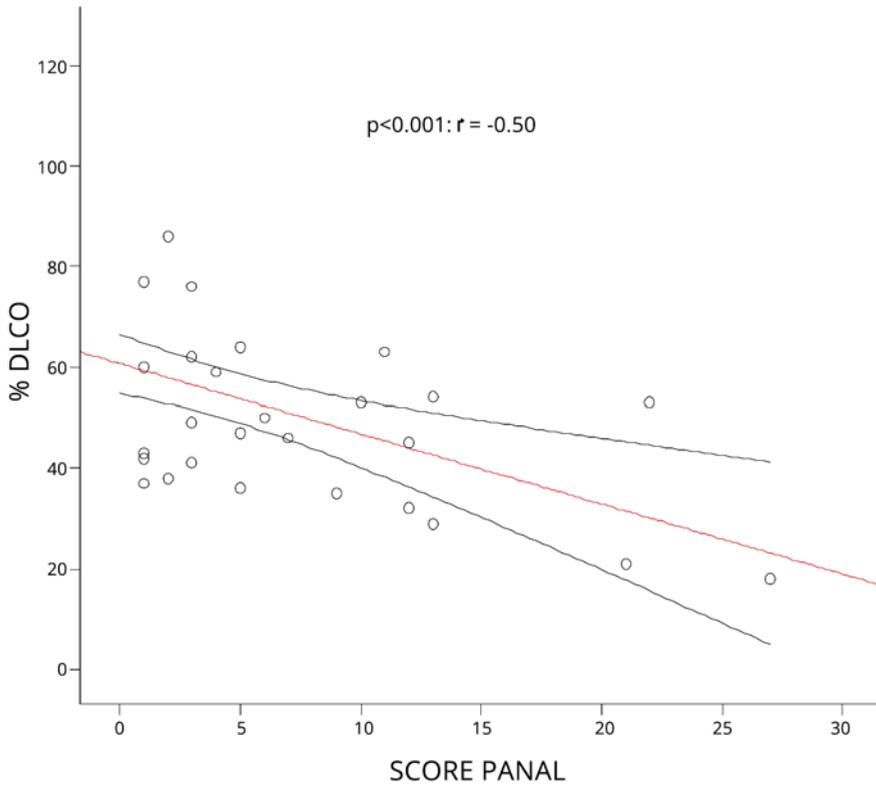


Figura 8. Correlación KCO y Score Panal.

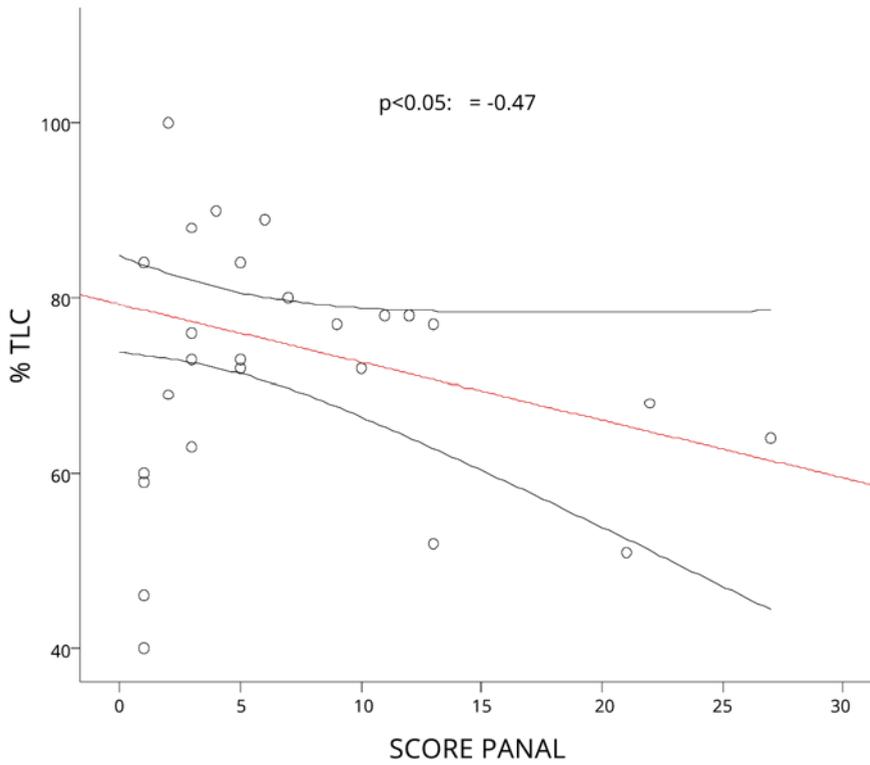


Figura 9. Correlación TLC y Score Panal.

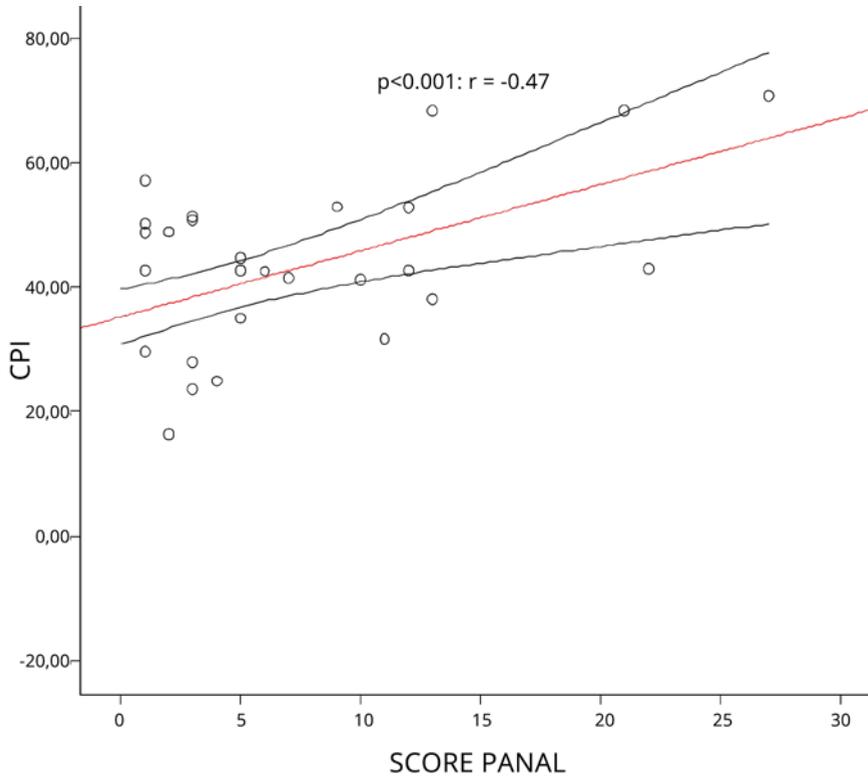


Figura 10. Correlación CPI y Score Panal.

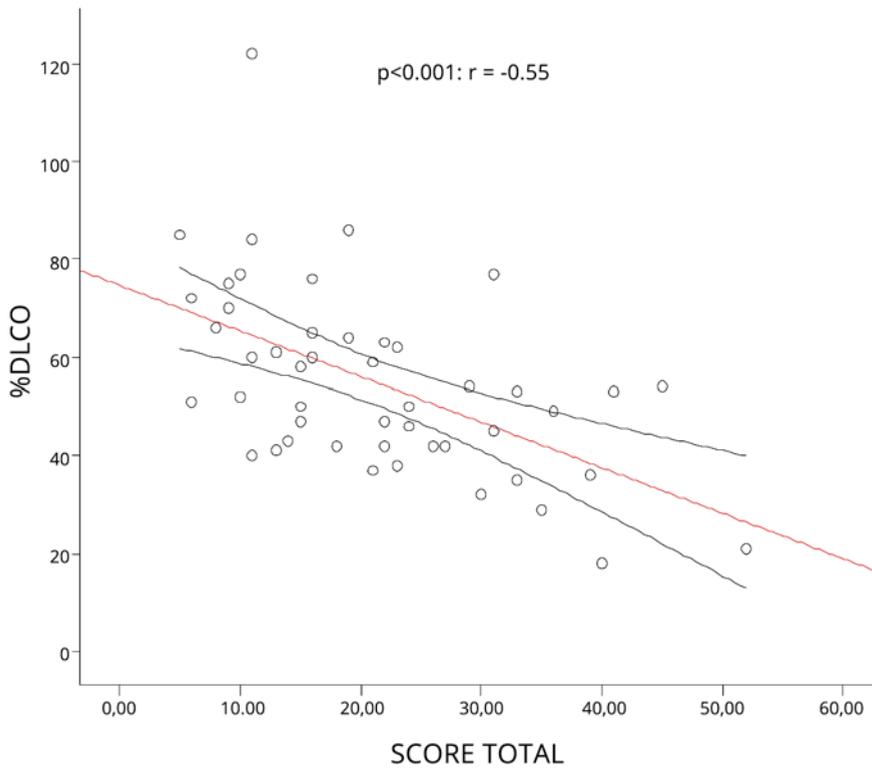


Figura 11. Correlación DLCO y Score Total.

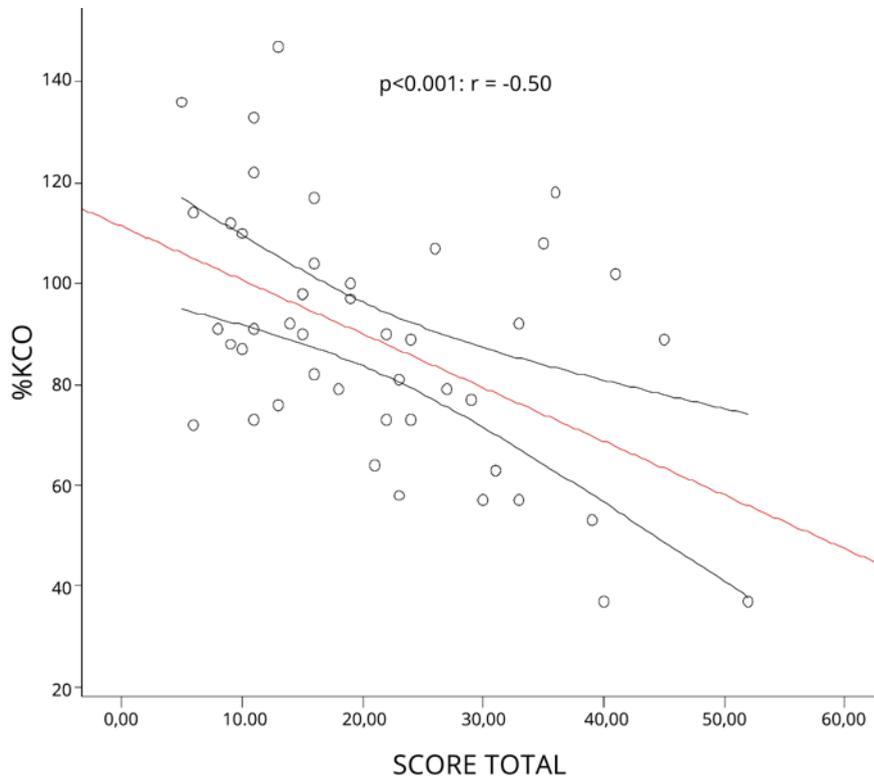


Figura 12. Correlación KCO y Score Total.

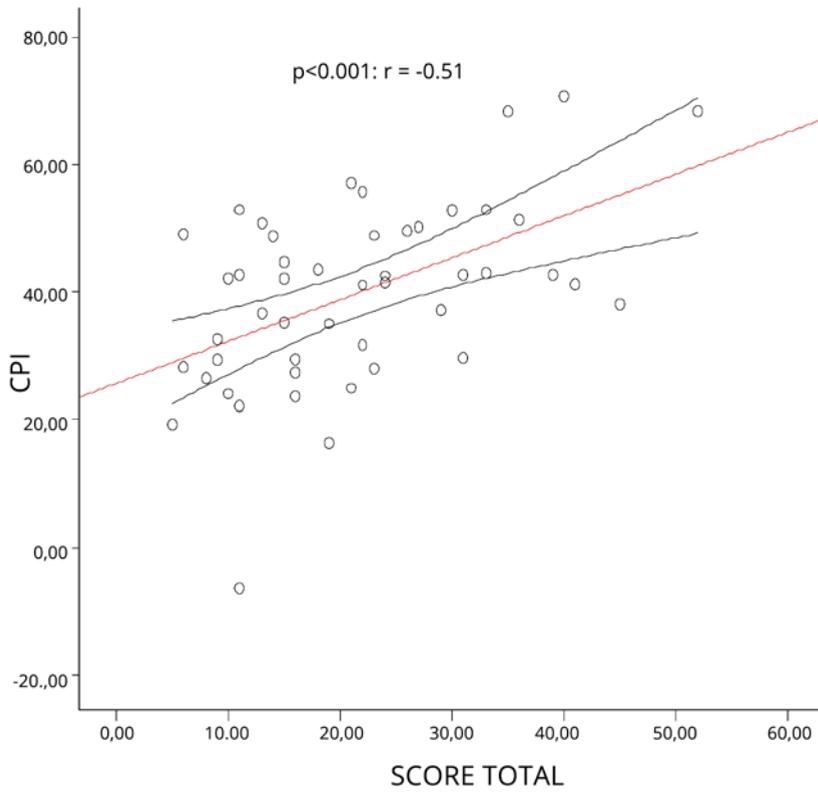


Figura 13. Correlación CPI y Score Total.

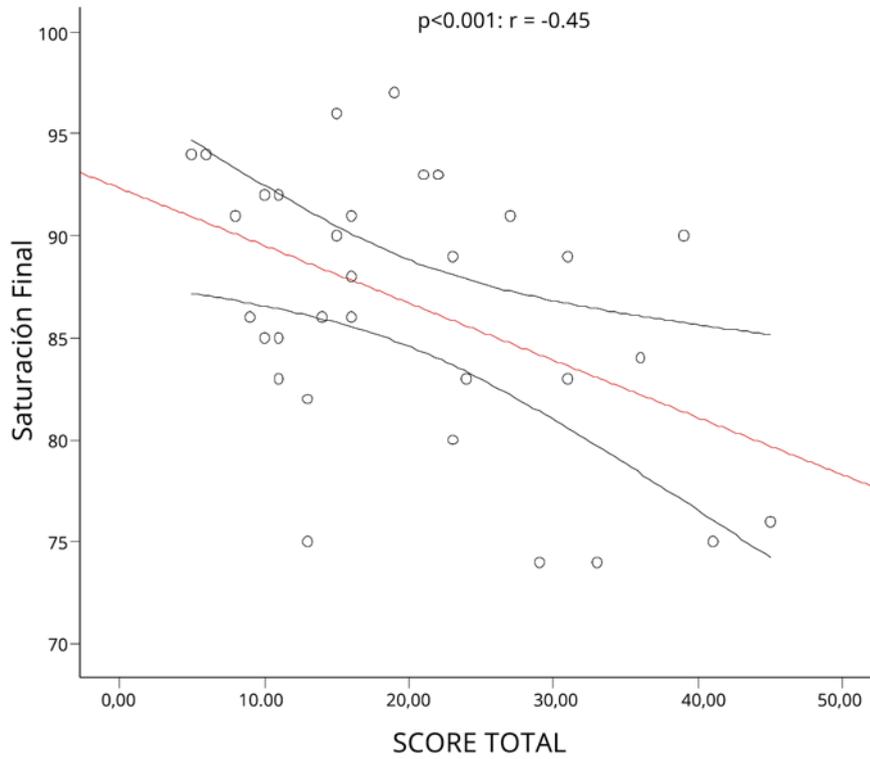


Figura 14. Saturación final y Score Total.

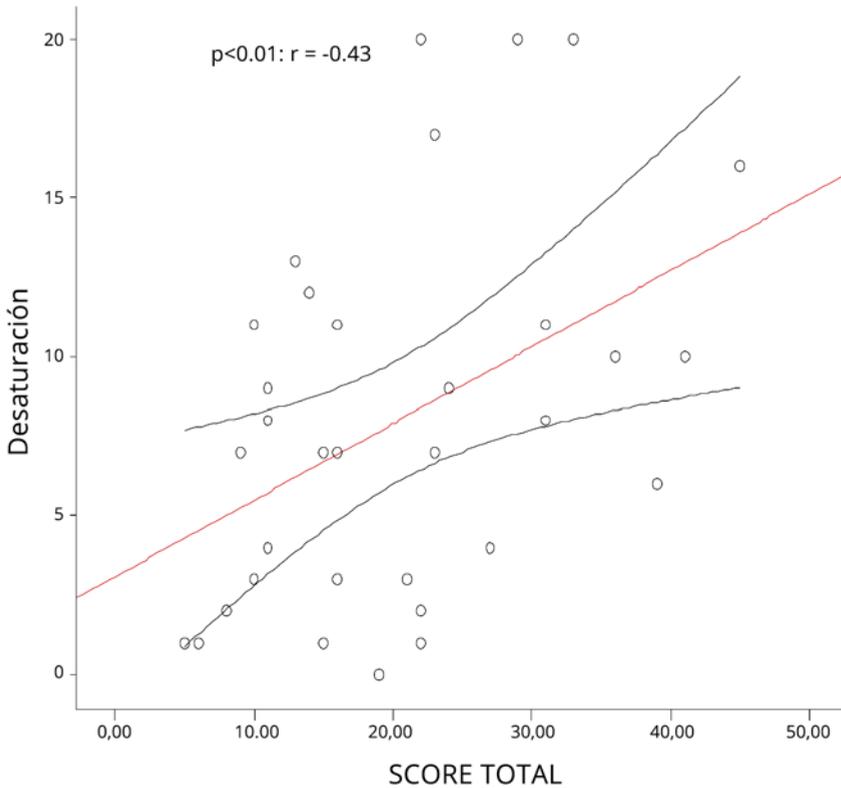


Figura 15. Desaturación y Score Total.

Además de los datos de correlación al diagnóstico en V1, la buena correlación tanto en la DLCO como KCO y CPI se mantuvo en el subanálisis de resultados obtenidos de **todas las PFR** hechas por cada paciente con su correspondiente score de TCAR, siendo además el nivel de desaturación de oxígeno en el TM6M el valor que correlacionaba con los de **score TOTAL** (Tabla 14). El análisis detallado de cada prueba con los datos de score TCAR en las diferentes visitas se muestra en las Tablas 15-17.

No encontramos correlación alguna entre los valores de la GAB y los distintos scores.

Tabla 14. Correlación de todas las PFR y SCORES.

PRUEBA	SCORE RETICULO r p	SCORE PANAL r p	SCORE VIDRIO r p	SCORE DISTORSIÓN r p	SCORE TOTAL r p
FVC (%)	0,016 0,874	-0,081 0,407	0,053 0,587	-0,155 0,113	-0,080 0,416
FEV1 (%)	0,016 0,868	-0,15100 0,122	0,031 0,752	-0,202 0,037	-0,146 0,134
DLCO (%)	-0,210 0,035	-0,346 <0,001	0,029 0,775	-0,458 <0,001	-0,472 <0,001
KCO (%)	-0,093 0,356	-0,409 <0,001	-0,032 0,751	-0,315 <0,001	-0,427 <0,001
TLC (%)	-0,098 0,335	0,091 0,371	-0,143 0,161	-0,135 0,187	-0,062 0,542
SaO2 inicial (%) 6MWT	0,028 0,810	-0,005 0,963	-0,110 0,346	-0,015 0,896	-0,019 0,872
SaO2 final (%) 6MWT	-0,003 0,982	-0,205 0,086	-0,092 0,444	-0,141 0,242	-0,193 0,107
Nivel Desaturación TM6M	0,410 <0,001	0,041 0,738	0,109 0,370	0,103 0,398	0,287 0,016
PaO2 (mmHg)	-0,076 0,540	-0,006 0,962	-0,347 0,004	-0,087 0,484	-0,149 0,228
PaCO2 (mmHg)	-0,121 0,337	0,109 0,388	-0,264 0,034	-0,073 0,562	-0,077 0,542
DAaO2 (mmHg)	0,392 0,079	-0,136 0,556	-0,030 0,898	0,178 0,439	0,245 0,284

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired forced in one second; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; CPI: composite physiologic index; SaO2: saturación de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; DAaO2: diferencia alveolo-arterial de oxígeno; p: nivel de significación; ns: no significativo, r: coeficiente de correlación. Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 15. VISITA 3 a los 6-12 meses: Score 2 y pruebas 2 (48 pacientes).

PRUEBA	SCORE RETICULO r p	SCORE PANAL r p	SCORE VIDRIO r p	SCORE DISTORSIÓN r p	SCORE TOTAL r p
FVC (%)	0,085 0,589	0,029 0,855	-0,141 0,368	0,012 0,937	0,038 0,810
FEV1 (%)	0,087 0,581	-0,068 0,663	-0,149 0,340		-0,057 0,716
FEV1/FVC (%)	-0,108 0,482	-0,021 0,893	-0,029 0,849	-0,007 0,964	-0,075 0,626
DLCO (%)	-0,156 0,342	-0,269 0,098	0,104 0,529	-0,234 0,151	-0,318 0,049
KCO (%)	-0,123 0,455	-0,344 0,032	-0,024 0,886	-0,118 0,473	-0,354 0,027
TLC (%)	-0,001 0,996	0,085 0,612	-0,134 0,422	-0,048 0,775	0,017 0,920
CPI (%)	0,317 0,043	0,161 0,314	-0,101 0,530	0,304 0,054	0,324 0,039
Distancia TM6M	0,093 0,706	0,158 0,519	0,482 0,037	0,133 0,587	0,133 0,587
SaO2 inicial (%) TM6M	0,151 0,451	-0,330 0,093	-0,072 0,719	-0,251 0,207	-0,210 0,294
SaO2 final (%) TM6M	-0,186 0,395	-0,257 0,236	-0,276 0,203	-0,251 0,207	-0,364 0,088
Nivel Desaturación TM6M	0,320 0,147	0,212 0,343	0,361 0,099	0,186 0,407	0,430 0,046
PaO2 (mmHg)	-0,024 0,908	0,023 0,911	-0,606 <0,001	0,121 0,557	-0,034 0,869
PaCO2 (mmHg)	0,019 0,927	0,239 0,250	-0,001 0,995	-0,031 0,883	0,141 0,501
DAaO2 (mmHg)	-0,061 0,799	-0,133 0,575	0,396 0,084	0,068 0,777	0,01 0,97

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired forced in one second; FEV1/FVC: ratio forced expired forced in one second and forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; CPI: composite physiologic index; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; SaO2: saturación de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; DAaO2: diferencia alveolo-arterial de oxígeno; p: nivel de significación; ns: no significativo, r: coeficiente de correlación. Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 16. VISITA 5 a los 18-24 meses: Score 3 y pruebas 3 (20 pacientes).

PRUEBA	RETICULO r p	PANAL r p	VIDRIO r p	DISTORSIÓN r p	TOTAL r p
FVC (%)	0,064 0,827	-0,452 0,104	0,282 0,329	-0,407 0,148	-0,341 0,233
FEV1 (%)	0,029 0,921	-0,530 0,051	0,253 0,383	-0,452 0,104	-0,42 0,132
FEV1/FVC (%)	0,345 0,208	-0,259 0,351	0,261 0,347	-0,237 0,396	-0,048 0,865
DLCO (%)	-0,592 0,026	-0,538 0,047	0,232 0,425	-0,662 <0,01	-0,714 <0,01
KCO (%)	-0,554 0,040	-0,529 0,052	0,117 0,689	-0,382 0,178	-0,640 0,014
TLC (%)	-0,233 0,443	-0,367 0,218	0,196 0,522	-0,416 0,157	-0,402 0,173
CPI (%)	0,636 0,011	0,549 0,034	-0,190 0,497	0,662 0,007	0,744 0,001
Distancia TM6M	0,181 0,668	-0,504 0,203	0,656 0,078	-0,534 0,173	-0,269 0,519
SaO2 inicial (%) TM6M	0,208 0,622	-0,602 0,114	0,358 0,384	-0,636 0,090	-0,606 0,111
SaO2 final (%) TM6M	-0,186 0,395	-0,257 0,236	-0,276 0,203	-0,251 0,207	-0,364 0,088
Nivel Desaturación TM6M	0,085 0,842	0,231 0,582	-0,307 0,459	0,418 0,303	0,338 0,412
PaO2 (mmHg)	0,071 0,856	-0,595 0,091	0,275 0,474	-0,488 0,182	-0,493 0,177
PaCO2 (mmHg)	-0,304 0,426	0,009 0,982	-0,092 0,814	0,219 0,572	-0,044 0,910
DAaO2 (mmHg)	-0,209 0,619	0,707 <0,05	-0,164 0,697	0,639 0,088	0,595 0,119

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired forced in one second; FEV1/FVC: ratio forced expired forced in one second and forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; CPI: composite physiologic index; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; SaO2:saturación de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; DAaO2: diferencia alveolo-arterial de oxígeno; p: nivel de significación; ns: no significativo, r: coeficiente de correlación. Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 17. VISITA 7 a los 30-36 meses: Score 4 y pruebas 4 (12 pacientes).

Prueba	RETICULO	PANAL	VIDRIO	DISTORSIÓN	TOTAL
	r p	r p	r p	r p	r p
FVC (%)	-0,292 0,633	0,072 0,908	0,593 0,292	-0,629 0,205	0,191 0,758
FEV1 (%)	-0,176 0,777	-0,032 0,959	0,680 0,207	-0,629 0,256	0,196 0,752
FEV1/FVC (%)	0,858 0,063	-0,512 0,378	0,477 0,417	0,131 0,834	0,409 0,494
DLCO (%)	-0,275 0,655	-0,162 0,795	0,108 0,863	-0,724 0,167	-0,558 0,329
KCO (%)	0,379 0,530	-0,607 0,278	-0,124 0,843	-0,390 0,516	-0,758 0,137
TLC (%)	-0,775 0,225	0,838 0,162	-0,195 0,805	0,445 0,555	0,462 0,538
SaO2 inicial (%) TM6M	- -	- -	- -	- -	- -
SaO2 final (%) TM6M	- -	- -	- -	- -	- -
Nivel Desaturación TM6M	- -	- -	- -	- -	- -
PaO2 (mmHg)	0,623 0,377	-0,905 0,095	0,180 0,820	-0,946 0,054	-0,757 0,243
PaCO2 (mmHg)	0,965 0,035	-0,909 0,091	0,576 0,424	-0,378 0,622	-0,201 0,799
DAaO2 (mmHg)	- -	- -	- -	- -	- -

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired forced in one second; FEV1/FVC: ratio forced expired forced in one second and forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; CPI: composite physiologic index; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; SaO2: saturación de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; mmHg: milímetros de mercurio; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; DAaO2: diferencia alveolo-arterial de oxígeno; p: nivel de significación; ns: no significativo, r: coeficiente de correlación. Valores expresados como media y desviación estándar.

5. 10. **Exitus:**

Un total de diecisiete pacientes (35,4%) fallecieron durante el periodo del estudio (supervivencia de 30 ± 4 meses), 7 de los cuales (53,8%) mostraron al diagnóstico un patrón predominante de retículo en la TCAR y 6 (46,2%) de panal.

Los pacientes fallecidos tenían mayor afectación funcional determinado por los valores de FVC, DLCO, KCO, TLC y CPI en el momento del diagnóstico (Tabla 18). Además de una clara tendencia en cuanto a mayor puntuación en el score de panal y score de fibrosis total (tabla 19).

Tabla 18. Análisis univariado relación PFR con mortalidad.

	EXITUS		Valor p
	NO	SI	
FVC%	92,2 ± 22,2	75,7 ± 12	<0,01
DLCO%	58,5 ± 15,3	44,7 ± 15,3	<0,01
KCO%	94,7 ± 22,3	77,5 ± 26,4	<0,05
TLC%	78,9 ± 17,4	64,3 ± 11,7	<0,05
CPI	36,3 ± 11,5	48,9 ± 11,5	<0,001
Saturación final	87,6 ± 6,4	84,3 ± 6,6	>0,05
Desaturación	7,5 ± 5,7	9,1 ± 6,3	>0,05
Distancia TM6M	395 ± 126	389 ± 93	>0,05
DA-a O2	28 ± 15	30 ± 11	>0,05
PaO2	73,5 ± 14	70,7 ± 12	>0,05

Abreviaturas: FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; TLC: Total Lung Capacity; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; DAaO2: diferencia alveoloarterial de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; p: nivel de significación; Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 19. Análisis de la relación de SCORES con exitus.

	EXITUS		Valor p
	NO	SI	
RETICULO	12,4 ± 4	14,5 ± 6	0,35
VIDRIO	0,7 ± 2	0,3 ± 0,5	0,35
DISTORSIÓN	2,9 ± 2	4,2 ± 3	0,07
PANAL	3,2 ± 4	6 ± 8	0,24
TOTAL	19,2 ± 10	25,1 ± 12	0,12

Abreviaturas: p (nivel de significación); ns (no significativo). Valores expresados como media y desviación estándar.

5. 11. Análisis de supervivencia:

La supervivencia media de la muestra tras un seguimiento mínimo de 12 meses por cada paciente fue de 3.5 años (3,1 - 4) (Tabla 20). En la figura 16 se puede apreciar que aproximadamente el 50% de exitus se alcanza en la semana 185.

Tabla 20. Datos de supervivencia.

SUPERVIVENCIA	Media	IC 95%
Años	3,5	3,1 - 4
Meses	42	37,2 - 48
Semanas	185	162 - 208

Abreviaturas: IC 95%: intervalo de confianza 95%.

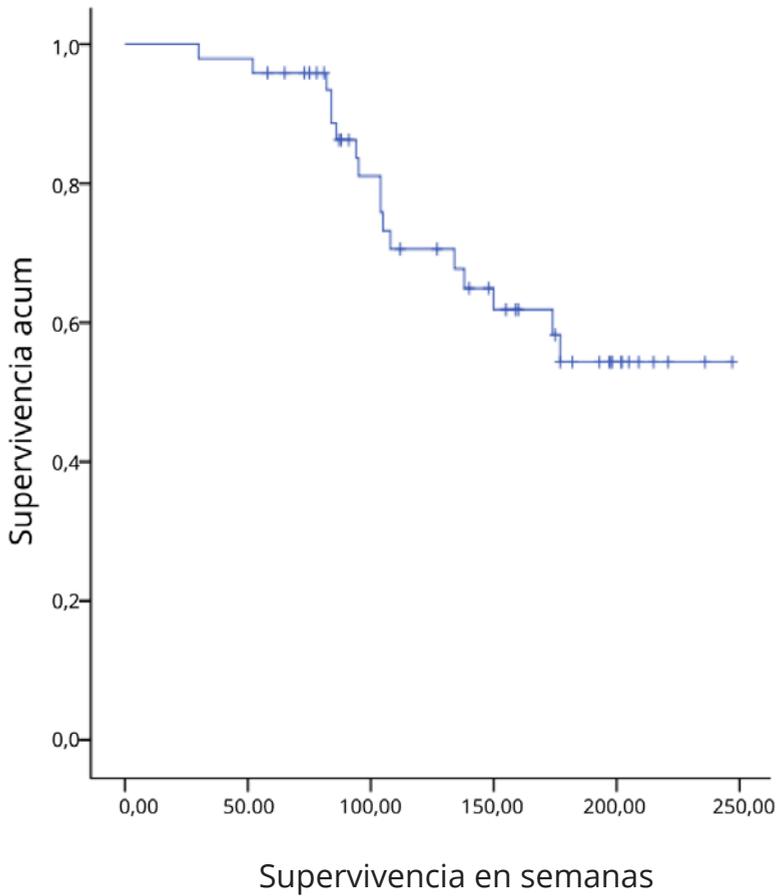


Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier: supervivencia global.

En el análisis por factores se evidenció una diferencia clara ($p=0,003$) entre pacientes con DLCO menor de 40% al diagnóstico con una supervivencia media de 121 días, y los que tenían DLCO mayor de 40 %, con 201 días (177-224) (Figura 17) .

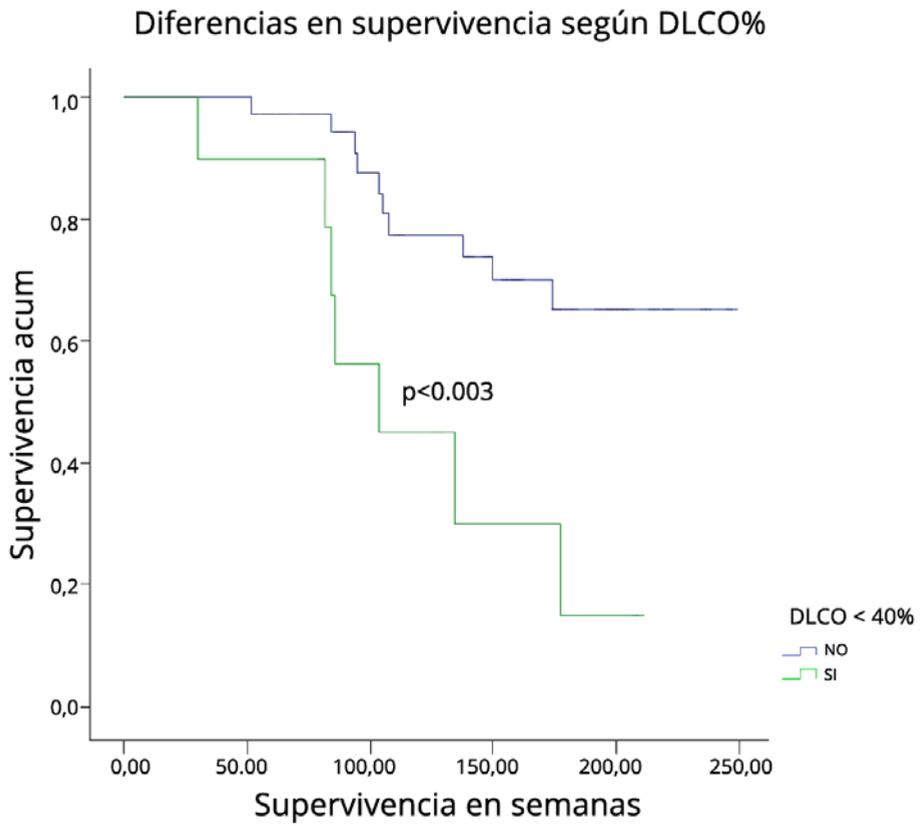


Figura 17. Supervivencia según DLCO<40%.

También se objetivó una diferencia significativa en supervivencia ($p=0,012$) entre pacientes con Score Total de fibrosis al diagnóstico mayor de 20, con 207 días de supervivencia media, y Score Total menor de 20, con 155 (Figura 18).

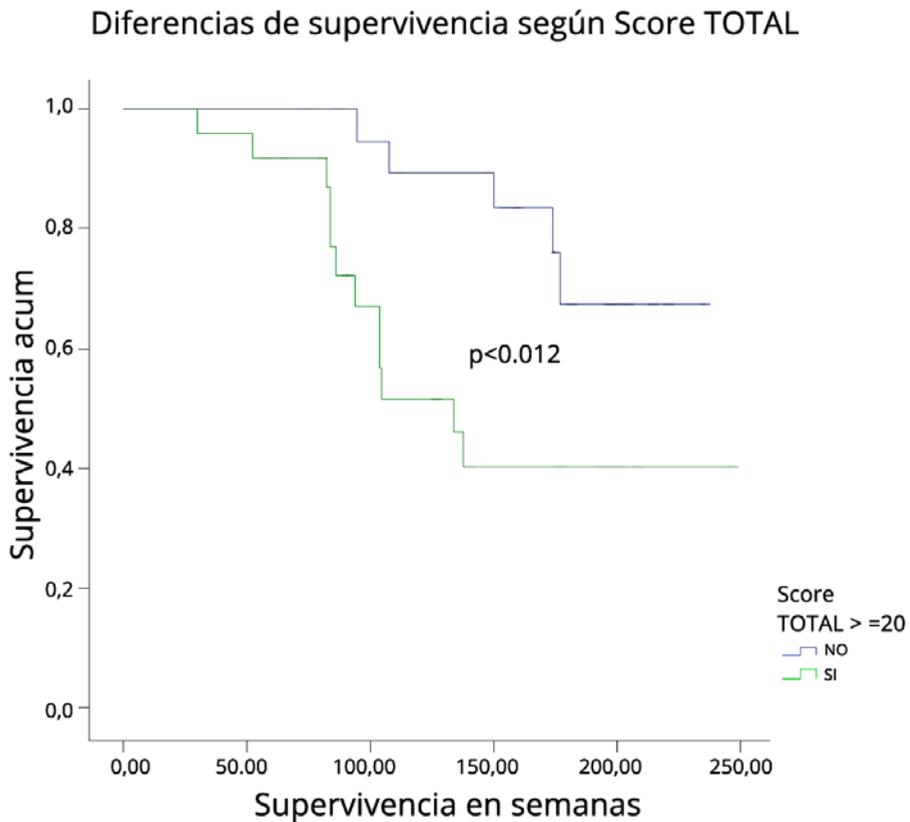


Figura 18. Supervivencia según Score TOTAL ≥ 20 .

5. 12. Análisis de mortalidad: Regresión de COX:

Inicialmente se realizó un muestreo con la elección de las potenciales variables a incluir en el modelo. Introducir sólo los potenciales factores de riesgo y protección, y variables de control relevantes y con una buena justificación teórica. Para ello, además de variables demográficas se introdujeron las variables funcionales, tanto estáticas al diagnóstico como las dinámicas dependientes de variabilidad a los 6-12 meses incluyendo la caída de FVC > 10% (4 pacientes) y de DLCO > 15% (4 pacientes) así como los datos obtenidos de los distintos scores, tomando el punto de corte en el score Total ≥ 20 , número entero más cercano a la media de datos, para evaluar su posible relación con la mortalidad. Posteriormente con estas variables se realizó un proceso exploratorio de preselección de las variables en base a los resultados de regresiones de Cox con una sola variable independiente, es decir, aplicando una regresión de Cox para cada variable (Tabla 21).

Tabla 21. Análisis de regresión de COX univariado.

Variables	p	Exp(B)	95% IC Exp(B)	
			Inferior	Superior
Edad	0,874	1,005	0,945	1,068
Sexo	0,358	0,611	0,214	1,745
Indice Charlson	0,907	1,022	0,707	1,479
Tabaquismo	0,831	0,946	0,569	1,573
Enfisema	0,677	1,369	0,312	6,011
Score RETICULO	0,135	1,067	0,980	1,161
Score VIDRIO	0,562	0,843	0,474	1,501
Score PANAL	0,010	1,103	1,024	1,188
Score DISTORSION	0,053	1,159	0,998	1,346
Score TOTAL	0,012	1,054	1,012	1,097
SCORE ≥20	0,019	3,525	1,234	10,070
FVC	0,016	0,973	0,952	0,995
DLCO	0,005	0,945	0,908	0,983
KCO	0,003	0,960	0,962	0,988
TLC	0,028	0,968	0,941	0,996
CPI	0,002	1,064	1,023	1,105
TM6M	0,694	1,001	0,995	1,007
SaO2 inicial	0,391	0,910	0,734	1,128
SaO2 final	0,204	0,944	0,864	1,032
Desaturación	0,505	1,036	0,934	1,148
PaO2	0,533	0,989	0,954	1,025
DAaO2	0,565	1,011	0,975	1,048
FVC (-10%)	0,407	1,624	0,516	5,110
DLCO (-15%)	0,346	1,551	0,623	3,861
DLCO<40%	0,005	0,501	0,308	,816
FVC<50%	0,512	4,686	0,46	473,7
S. TOTAL inferiores	0,208	1,048	0,974	1,127
S. PANAL inferiores	0,015	1,149	1,027	1,285

Abreviaturas: p (nivel de significación); Exp(B) (exponencial índice pronóstico); 95% IC (intervalo de confianza 95%). FVC (forced vital capacity); DLCO (diffusing capacity of carbon monoxide); KCO (carbon monoxide transfer coefficient); TLC (Total Lung Capacity); CPI (composite physiologic index); TM6M: test de la marcha de 6 minutos; SaO2 (saturación de oxígeno); PaO2 (Presión arterial de oxígeno); mmHg (milímetros de mercurio); DAaO2 (diferencia alveolo-arterial de oxígeno).

Con los resultados de estas regresiones univariantes se detectaron las variables con problemas de estimación y se seleccionaron para realizar el análisis multivariado definitivo aquellas variables con significación estadística ($p < 0,05$) y también a las potenciales variables predictoras con valores $p < 0,30$, teniendo en cuenta además la relevancia de la variable a nivel teórico.

Finalmente, en el análisis multivariado que se muestra en la Tabla 22, solo son la DLCO < 40% y el score Total ≥ 20 , al diagnóstico, las que alcanzaron el nivel de significación estadística.

Tabla 22. Análisis de regresión de COX multivariado.

Variables	p	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
			Inferior	Superior
DLCO < 40%	0,005	3,985	1,503	10,561
SCORE TOTAL ≥ 20	0,030	3,352	1,128	9,963

Abreviaturas: *p*: nivel de significación; *Exp(B)*: exponencial índice pronóstico; *95% IC*: intervalo de confianza 95%. *DLCO*: diffusing capacity of carbon monoxide.

5. 13. Subanálisis de cortes inferiores:

5. 13. 1. Correlaciones scores de TCAR y PFR:

Se realizó un análisis de los cortes inferiores en TCAR, fundamentalmente evaluando la correlación de los scores más determinantes, el de panal y el Total, con las PFR.

Hubo correlación tanto de la DLCO y KCO con ambos scores y de la CPI con el score de panal (Tabla 23, Figuras 19-23).

Tabla 23. Correlaciones SCORES y PFR con significación estadística.

PRUEBA	PANAL inferiores r p	TOTAL inferiores r p
DLCO (%)	-0,533 <0,001	-0,362 0,01
KCO (%)	-0,426 0,003	-0,481 <0,001
CPI (%)	0,505 <0,001	0,242 >0,05
SCORE TOTAL	0,608 <0,001	0,663 <0,001

Abreviaturas: DLCO: *diffusing capacity of carbon monoxide*; KCO: *carbon monoxide transfer coefficient*; CPI: *composite physiologic index*; p: *nivel de significación*; ns: *no significativo*; r: *coeficiente de correlación*. Valores expresados como media y desviación estándar.

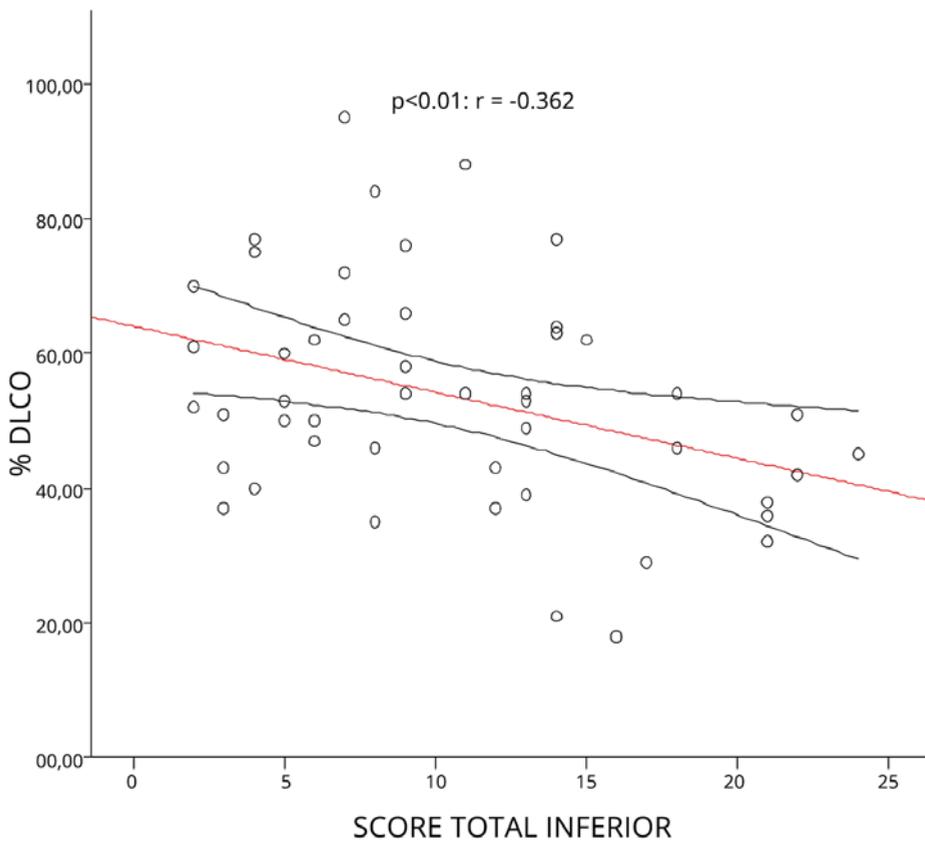


Figura 19. Correlación DLCO y Score Total inferior.

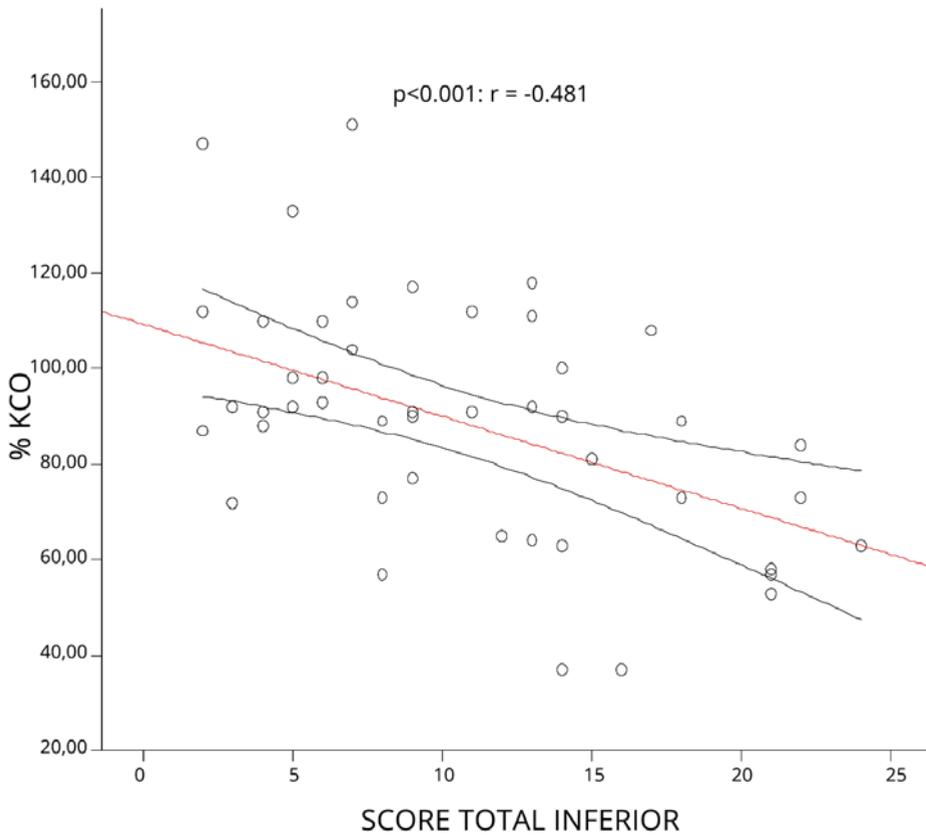


Figura 20. Correlación KCO y Score Total inferior.

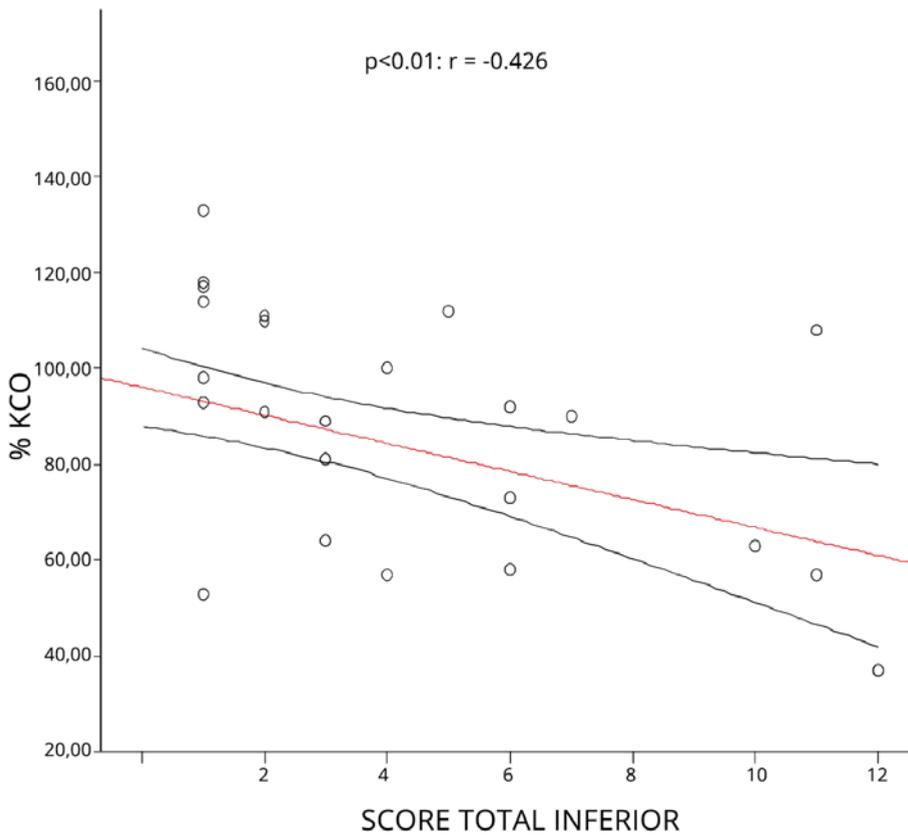


Figura 21. Correlación KCO y Score Panal inferior.

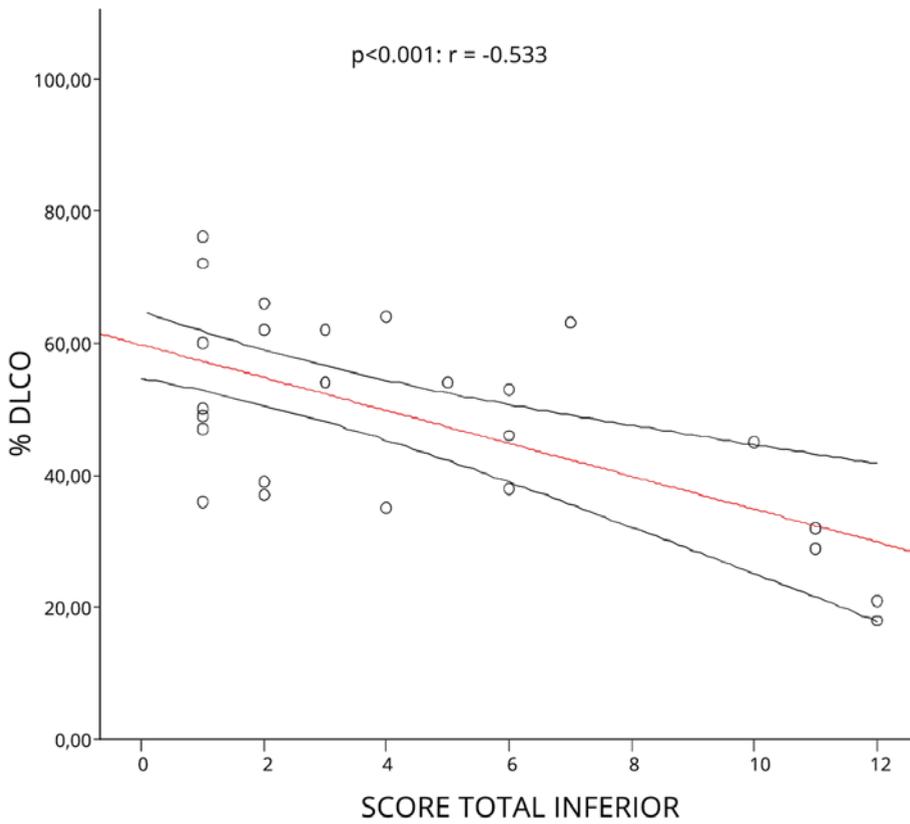


Figura 22. Correlación DLCO y Score Panal inferior.

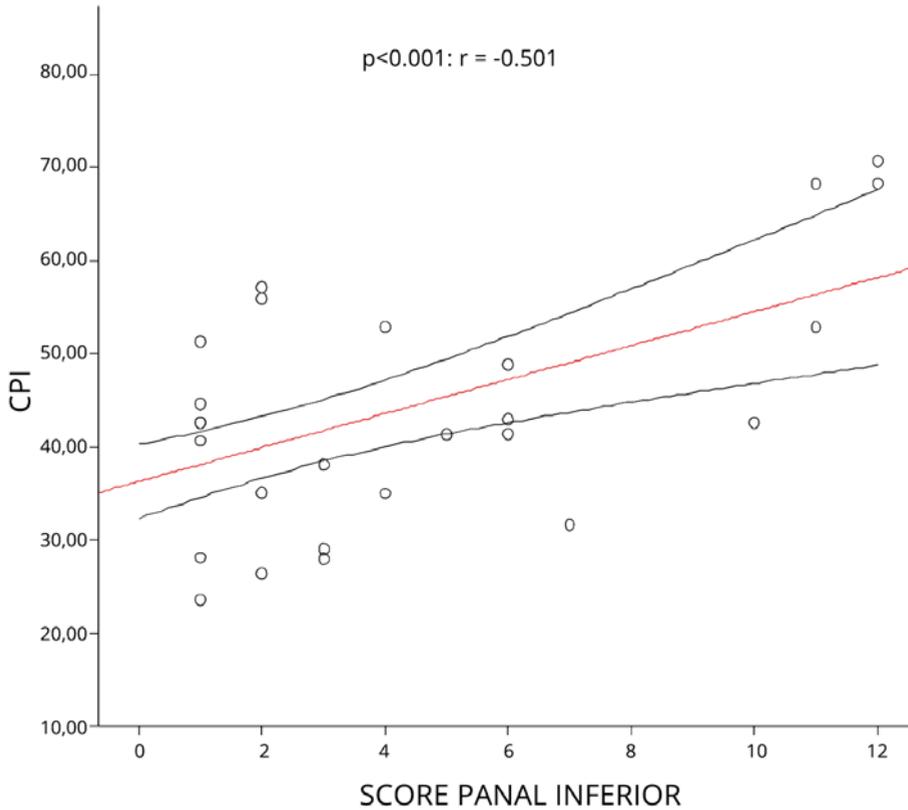


Figura 23. Correlación CPI y Score Panal inferior.

5. 13. 2. Análisis de mortalidad: regresión de COX:

Aunque en el análisis univariado simple (Tabla 24) no hubo relación entre los pacientes que fueron exitus y los scores panal y Total, se realizó el análisis de regresión de COX de mortalidad, en este caso con los parámetros ya conocidos obtenidos con el estudio global y hubo una significación estadística en el caso del score de panal ($p=0,015$) (Tabla 25) , que no se confirmó en el análisis multivariado.

Tabla 24. Análisis univariado de la relación scores y mortalidad.

	EXITUS		p
	NO	SI	
PANAL	1,84 ± 2,9	3,59 ± 4,4	0,10
TOTAL	10,19 ± 6	11,41 ± 6,5	0,51

Abreviaturas: p: nivel de significación; ns: no significativo. Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 25. Análisis de regresión de COX univariado.

	p	Exp(B)	95% IC para Exp(B)	
TOTAL INFERIOR	0,208	1,048	0,974	1,127
PANAL INFERIOR	0,015	1,149	1,027	1,285

Abreviaturas: p: nivel de significación; Exp(B): exponencial índice pronóstico; 95% IC: intervalo de confianza 95%.

06

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos indican que:

- Es posible realizar un sencillo "Score" semicuantitativo de la extensión de la FPI en la TCAR en el momento del diagnóstico;
- Tanto la extensión del patrón característico de la enfermedad (honeycomb o panal) medida por el score del patrón, como el score total de fibrosis se correlacionan con los parámetros de funcionalismo pulmonar que caracterizan la gravedad de la afectación (DLCO y desaturación en TM6M);
- La cantidad de panal en los segmentos más declives pulmonares, en el análisis univariado, sí determina mortalidad aunque no se confirma con el análisis multivariado posterior, indicando una posible nueva herramienta a tener en cuenta en estudios posteriores;
- La menor supervivencia se relaciona con la disminución de los parámetros funcionales (DLCO) como con el aumento de puntuación en el score total de fibrosis;
- Las variables de DLCO < 40% y de Score Total ≥ 20 puntos son factores independientes de mortalidad.

6.1. Discusión: descriptivo general:

Las características basales de los pacientes de nuestra serie en lo que respecta a los datos epidemiológicos son el predominio de la enfermedad en los hombres, la elevada exposición al humo del tabaco, la importante comorbilidad cardiovascular y la frecuente asociación con neoplasias pulmonares y extrapulmonares.

Es conocido que la FPI es más frecuente en hombres, con una relación aproximadamente de 2:1 respecto a las mujeres **(6, 113)**, cosa que sucede en la muestra analizada, con similares proporciones a las de cualquier trabajo conocido y con una edad media de 71,6 años, similar a las registradas en todas las series.

Por otro lado, el tabaquismo es una condición que se relaciona con la FPI **(30-32)** y en nuestra serie hay una exposición notable (66,7%) con un elevado porcentaje tanto de pacientes fumadores activos como de exfumadores, siendo prácticamente dos tercios del total. Así pues nuestra cohorte de pacientes con FPI se sitúa en un nivel elevado tabaquismo, ya que según trabajos previos la incidencia se mantiene en un rango de 41-83% **(114, 115)**. A pesar de que la relación tabaco y fibrosis no es clara, hay estudios tanto a favor como en contra de la acción profibrótica del mismo **(48-50)**, pero lo que sí es evidente es que en todas las series hay una notable exposición al mismo y puede que sea la predisposición individual la que marque la posible alteración molecular hacia la aparición de fibrosis **(51)**.

Considerando la relación de la FPI con diferentes comorbilidades no respiratorias y partiendo de la base de que la propia FPI es una entidad ya de por sí con muy mal pronóstico, se

evaluó el nivel de comorbilidad tanto general como exclusivamente dependiente de la FPI. Charlson et al (**116**) describieron un índice de comorbilidad, Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI) en que se evaluaba un grupo de patologías que determinaban con gran fiabilidad el pronóstico del enfermo, es decir, su riesgo de mortalidad, con independencia de la edad o con dependencia de la edad. En este índice se incluía la patología pulmonar crónica como uno de los parámetros nosológicos, con un peso específico significativo dentro del mismo. En nuestra serie se objetivó una tasa de comorbilidad moderada-alta, con un CCI de moderado-alto riesgo y que atribuye el riesgo de mortalidad en un año de alrededor de un 26-52% con independencia de la edad. Si se tenía en cuenta la edad, siendo por tanto un CCI modificado, este riesgo pasaba a estar entre el 52-85% en un año. Desde el punto de vista de la patología que estamos tratando, sucede que para valorar el riesgo de mortalidad y el pronóstico de los pacientes con FPI, el CCI no parece ser un índice del todo adecuado. Esto es así porque es posible que el peso específico que en este índice se le atribuye a la enfermedad pulmonar crónica está relacionado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC, o el asma bronquial, patologías respiratorias crónicas con mayor prevalencia en la población general (**117-121**) y, por otro lado, con mucho mejor pronóstico que la FPI. Es por esto por lo que la FPI no debería tener el mismo peso sino que debería ser mayor. Una forma de poder resolver esta posible devaluación de la FPI en el CCI sería viendo cómo se puntuaba a las neoplasias sólidas, pues tienen un peso específico que duplica en puntuación a la enfermedad respiratoria y, si son metastásicas, multiplican por seis su peso específico, lo que podría ser objeto de reconsideración a la hora de ubicar a la FPI, pudiendo ser uno de estos escalones su lugar óptimo para adecuarla al peso específico pronóstico que ostenta, ya que la supervivencia media

es de 2 a 3 años **(1)** lo que hace evidente que no es comparable con la EPOC, en la que solo en el grupo de mayor riesgo, la EPOC estadio 5 o muy grave y que a su vez es menos frecuente, tiene una mortalidad a los 3 años de un 25%, y menos todavía con el asma bronquial, en la que la mortalidad es mucho menor **(120, 121)**.

Por otra parte la relación de la FPI con el cáncer, y más concretamente con el cáncer de pulmón, es bien conocida considerándose a la fibrosis en algunos trabajos como factor de riesgo de cáncer o carcinogénico **(122)**. LeJeune et al **(123)** estudiaron la incidencia de cáncer, tanto en general como en particular el cáncer de pulmón, en una serie de pacientes con FPI y otra serie de pacientes con sarcoidosis, y concluyen que había mayor número de cánceres en los pacientes con FPI que en la población general, básicamente cáncer de pulmón, con una frecuencia del 31% del total de tumores de la serie. Otras series anteriores, aunque con proporciones distintas, es también el cáncer de pulmón el de mayor prevalencia en la FPI **(124-126)**. En nuestra serie no hay un claro predominio del cáncer de pulmón dentro de los diferentes cánceres objetivados, pues se cifra en un 6% del total. A pesar de que la exposición tabáquica es elevada, incluso mayor que en la población general en estos rangos de edad **(127)**, esta escasa repercusión en cuanto a cáncer de pulmón no está dentro de las cifras habituales y es posible que nuestros resultados se aparten del cauce normal y pueden inducir a la errónea percepción de que el tabaco en los pacientes con fibrosis pulmonar puede proteger contra el cáncer de pulmón. Otra posibilidad que podría explicar esta baja incidencia sería el poco tiempo de seguimiento de los pacientes en nuestra serie, aunque aun así los porcentajes son más bajos de lo habitual. Por el contrario y para centrar más la reflexión en la parte procarcinogénica del tabaco, cabría valorar la

mayor incidencia en nuestra serie de tumores relacionados con la exposición al humo de tabaco, fundamentalmente los uroteliales, lo que nos lleva a la más que probable conclusión de que hay no tanto relación de fibrosis con cáncer sino de exposición tóxica al humo del tabaco con el cáncer, bien sea de pulmón como de vías urinarias, cosa que sí se explica de igual forma en otras cohortes **(128)**. Con estos resultados es mucho menos probable que la aparición de estos tumores fueran debidos a la propia fibrosis, más aun cuando lo que se proponía **(122, 123)** era una establecer una relación directa de la FPI con el cáncer de pulmón, que no se establece en esta serie.

Por lo que respecta a la comorbilidad relacionada directamente con la FPI se consideraron las dos entidades más frecuentes y de peor pronóstico, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y el enfisema pulmonar.

En nuestra serie de pacientes con FPI se realizaron ecocardiografías transtorácicas en aquellos en que la situación clínico-funcional mostraba una discordancia clínica, funcional y gasométrica evidente no explicable por la propia FPI. El número de ecografías en que se objetivó HAP fue más bien bajo, con un total de seis pacientes (12,5%). En estudios previos se considera que alrededor del 8-10% los pacientes con FPI tienen HAP asociada **(129)**, siempre con evaluación por cateterismo cardiaco derecho dada la alta prevalencia de cardiopatía asociada en estos pacientes, posible causa principal de la HAP, y que en una ecocardiografía transtorácica podría sobreestimarse, con cifras de hasta el 84% según series **(72, 130)**, o bien podría infraestimarse en caso de no encontrar insuficiencia tricuspídea que no permita ver el jet en que se basa la medida de la presión arterial pulmonar **(131)**.

Por lo que respecta al enfisema pulmonar asociado a la FPI se objetivó en el 10,4% del total de la serie de pacientes. De todos ellos, un paciente era fumador activo y cuatro eran exfumadores. Se ha descrito que hasta un 40% de pacientes con FPI pueden tener cierto grado de enfisema en la TCAR **(74)**. La posible relación entre enfisema y fibrosis probablemente radique en la exposición al humo del tabaco. La combinación de las dos entidades se ha asociado a un peor pronóstico, con menor supervivencia que los pacientes sin enfisema asociado **(74, 98, 132)**. Este aspecto relacionado con la supervivencia se discutirá con posterioridad en esta discusión en el análisis de los factores pronósticos de la enfermedad.

La remisión a trasplante pulmonar de los pacientes del estudio se realizó según criterios establecidos, remitiendo finalmente dos pacientes a trasplante pulmonar (4.1%), lo que supone un porcentaje sensiblemente inferior a las cifras de trasplantados habituales, que se sitúan en torno al 15-20% **(62)**. El motivo principal de esta baja derivación se pueda atribuir a la edad avanzada de los pacientes de la serie, más de 70 años de media.

6.2. Discusión: análisis de datos:

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la extensión de la FPI mediante un score semicuantitativo de TCAR en pacientes con diagnóstico de FPI, con intención de utilizarlo al diagnóstico como herramienta de valoración de la gravedad de la enfermedad y, a su vez, analizar su posible papel en la determinación del pronóstico en función de su relación con los parámetros funcionales respiratorios que, hasta la el momento, aparecen en todas las guías y consensos como los parámetros que determinan la estabilidad, mejoría o progresión de la FPI **(6)**.

Ha sido en los últimos años cuando se ha redefinido y reorientado el diagnóstico de la enfermedad **(6)**. No solo eso, además no ha habido descanso en cuanto a la búsqueda de factores determinantes del pronóstico de la enfermedad, con múltiples estudios **(63, 64, 75, 133-135)** que han ido aportando abundante información con todo tipo de variables y en múltiples campos, considerando no solo alteraciones clínicas, sino también alteraciones radiológicas, analíticas e incluso genéticas. Todos estos factores son los que, a priori, se pueden relacionar con el pronóstico y mortalidad de los pacientes con FPI.

La historia natural de la FPI es bien conocida por su mal pronóstico, con una progresión hacia la muerte en pocos años. Es por eso que la posible identificación de pacientes con peor pronóstico es un objetivo primordial en el que cualquier avance supondría una mejora del manejo. Más aún, podría ser incluso posible la clasificación en diferentes fenotipos (Figura 24) o bien se podría estratificar a los pacientes en exacerbadores y no exacerbadores **(134)** diferenciando distintos individuos y, por tanto, llevaría a la mejor detección y atención al paciente concreto, pues aquellos pacientes con peor pronóstico inicial precisarán de mayores necesidades y requerirán mayor atención.

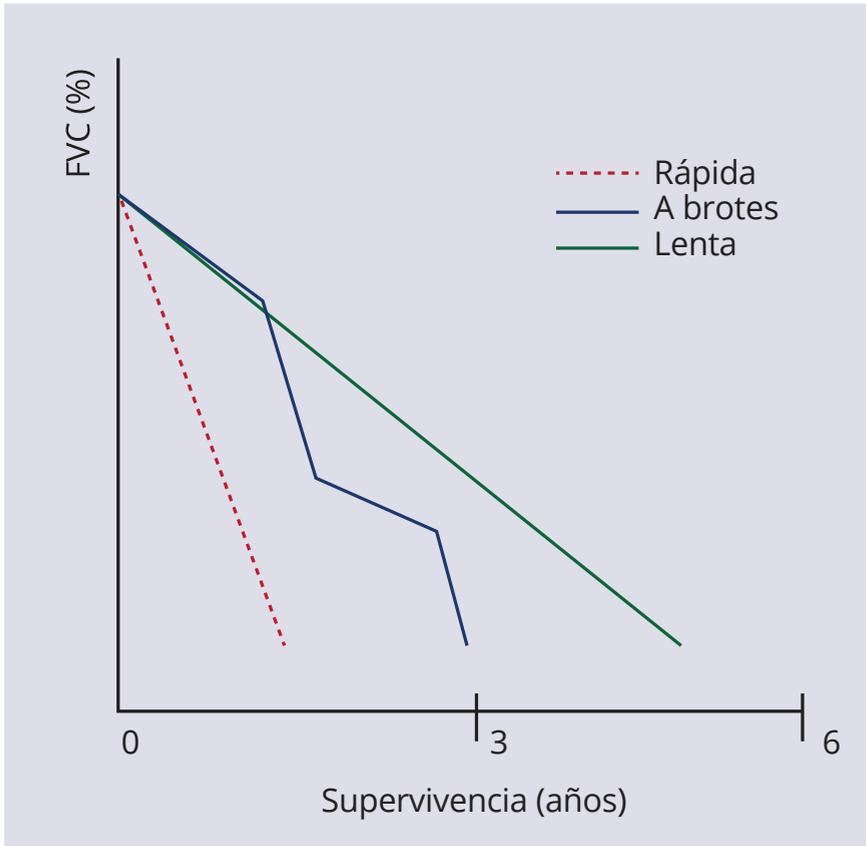


Figura 24. Fenotipos de FPI. Modificada de Barlo et al (64).

6.2.1. Epidemiológicos:

Por lo general, para hablar de pronóstico en la FPI clásicamente se limitaba a una serie de variables que de forma progresiva ha ido implementándose y nutriéndose desde distintos campos. Aunque sea de forma más somera, analizaremos nuestros resultados inicialmente valorando los datos clásicos relacionados con el pronóstico de la enfermedad.

La edad en la FPI suele ser el primer factor de mal pronóstico a considerar, pero pocos datos en la literatura apuntan hacia algo más que cuanto más anciano sea el paciente, el pronóstico es peor. Un estudio llevado a cabo en países anglosajones mostró que los pacientes con FPI mayores de 65 años eran los que mayor riesgo de mortalidad albergaban **(136)**, aunque era un dato que hacía referencia a los varones solo. Otro estudio que relacionaba edad con pronóstico de FPI es el de Ley **(137)**, que determinaba que los pacientes mayores de 70 años tenían mayor mortalidad. En nuestra serie, con una edad media en torno a los 70 años, la cual no difiere de la media habitual como ya se ha comentado, la edad no es un factor destacable relacionado con mortalidad en FPI.

En cuanto al sexo, también es en el amplio estudio de epidemiológico de Olson **(136)** en el que se muestra que en las mujeres se objetivaba un incremento de mortalidad, a pesar de que no hay otros trabajos que ratifiquen estos datos, dejando claro en todas las guías de FPI que la importancia del sexo en FPI radica en que predomina en los hombres y no hay razones en la actualidad para pensar en un peor pronóstico derivado del género **(1, 6, 63, 103)**.

El hábito tabáquico, además de estar relacionado con la posible etiopatogenia de la enfermedad **(47, 48)**, está considerado como un factor de mal pronóstico en pacientes con FPI **(63, 135, 139)**. Lo que no está claro es el peso real del tabaco en la mala evolución de la FPI, aunque es posible que se relacione con la aparición de EPOC, cosa que podría acelerar el proceso de fibrosis **(63)**. En nuestra serie el tabaquismo no tiene influencia en la evolución de la enfermedad.

Para profundizar en el análisis de los resultados de los factores pronósticos, habría que diferenciar dos grandes grupos dentro de los factores dependientes de la enfermedad: el grado de afectación y la existencia de comorbilidades. En el primer grupo se ubican tanto la afectación de las pruebas funcionales respiratorias, como la cantidad o extensión de fibrosis en TCAR (**32, 63, 67, 70, 140**) (Tabla 26). El segundo grupo dependiente de la FPI son fundamentalmente las complicaciones, en el que aparecen la HAP, el enfisema asociado a FPI y las exacerbaciones agudas de FPI, que se explica en el apartado 6.2.2.

Tabla 26. Características asociadas con aumento de riesgo de mortalidad en FPI. Modificada de Xaubet et al (100).

FACTORES BASALES	FACTORES LONGITUDINALES
Nivel de disnea*	Incremento nivel de disnea*
DLCO<40% predicho	Descenso FVC% > 10% (valor absoluto)
Desaturación<88% en TM6M	Descenso DLCO% >15% (valor absoluto)
Extensión de panalización en TCAR*	Empeoramiento fibrosis en TCAR*
HAP	

Abreviaturas: DLCO: *diffussing capacity of carbon monoxide*; TM6M: *test de la marcha de 6 minutos*, TCAR: *tomografía computerizada de alta resolución*; HAP: *hipertensión arterial pulmonar*, FVC: *torced vital capacity*. * Actualmente sin método universal de cuantificación.

6.2.2. Comorbilidades FPI:

Hay un grupo de factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad y que recientemente pueden estar siendo reconsiderados como posibles herramientas de ayuda para la detección de los pacientes de peor pronóstico. Estos son principalmente las comorbilidades de FPI, como la HAP y el enfisema pulmonar, así como también las exacerbaciones agudas propias de la enfermedad.

La HAP valorada por cateterismo cardiaco derecho y definida por el hallazgo de presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg es determinante de mortalidad en la FPI (**74, 141**). A pesar de que la ecocardiografía transtorácica no ha demostrado los mismos resultados (**68, 130, 142**), ésta sigue siendo la técnica habitual para la búsqueda de HAP, quedando el cateterismo cardiaco derecho para casos más complejos. A pesar de ello, como ya se ha mencionado, en nuestra serie sí se evaluó la presencia de HAP de forma prioritaria en aquellos pacientes con disociación clínico-funcional evidente, por lo que finalmente se detectaron seis casos (12,5%). En una revisión realizada por Corte et al (**143**) se hacía un repaso de la HAP en FPI considerando una prevalencia de entre un 31-85% de pacientes según series (**144**), y destacaban la aparición de una nueva entidad que denominaron la "HAP desproporcionada", probablemente producida por un aumento de mediadores profibróticos o una respuesta vascular anómala a la hipoxia. Lo que es evidente que en este subgrupo de pacientes, la FPI tiene peor pronóstico, aunque en nuestra serie no hemos podido encontrar diferencias en cuanto al pronóstico.

Por su parte, el enfisema en lóbulos superiores en la FPI tiene un importante papel en el pronóstico de la enfermedad (**74, 98**).

Aunque no está claro si estamos ante una entidad nueva, con más relación con la HAP y que supone más necesidad de tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliaria **(145)**, hay controversia en cuanto a si hay o no empeoramiento de la supervivencia en los pacientes con FPI y enfisema **(74)**. En nuestra serie se caracterizaron cinco casos en que además de FPI presentaban características morfológicas de enfisema en lóbulos superiores, sin implicación alguna en cuanto al pronóstico de la enfermedad.

La aparición de exacerbaciones agudas de FPI es también uno de los factores protagonistas en la determinación del pronóstico de la enfermedad. La controvertida definición de exacerbación es, por sí misma, una fuente de posibles errores en el diagnóstico de esta complicación por lo que puede que muchos episodios no estén correctamente diagnosticados. La aparición de disnea de un mes de evolución, asociada a insuficiencia respiratoria grave hipoxémica y aparición de nuevos infiltrados radiológicos descartadas otras causas (embolia pulmonar, neumonía, edema agudo pulmonar...) **(146)**, se acepta como diagnóstico de agudización de FPI **(6)**. Es una complicación grave que aparece en alrededor del 5-10% de los pacientes **(6, 147)**, en algunas ocasiones tras realización de pruebas diagnósticas como lavado broncoalveolar **(148)** o biopsias quirúrgicas **(149)**, o bien como forma de presentación de la enfermedad en el momento del diagnóstico **(150)**, siendo en estos casos una FPI de peor pronóstico. Los 2 pacientes que tuvieron una agudización de enfermedad en nuestra cohorte, el 4,2% del total, fallecieron durante el episodio en sendos ingresos hospitalarios. A pesar de que no hubo diferencias significativas en cuanto a su relación con la mortalidad, es evidente que el hecho de que sean tan pocos casos no debería enmascarar el hecho que los pacientes con exacerbaciones agudas de FPI en la cohorte analizada tienen el peor pronóstico, pues fallece en el 100% de los casos.

6.2.3. Marcadores analíticos en LBA y suero:

Los datos publicados en la literatura sustentan que el LBA en la FPI no parece aportar más información que la de excluir otras posibles etiologías de EPID, tumores o complicaciones infecciosas **(1, 6)**. Ha habido algunos trabajos como el de Ohshimo et al **(67)** que evaluaban la validez del LBA en 74 pacientes con TCAR típica de NIU y observaron que la importancia del estudio de la celularidad no radicaba en su utilidad para el diagnóstico de FPI, sino en que el hallazgo de linfocitosis en el LBA obligaría a plantear otros diagnósticos alternativos distintos de FPI, fundamentalmente la sarcoidosis pulmonar y la alveolitis alérgica extrínseca **(65)**, ya que el diagnóstico diferencial con otra patología que podría cursar con linfocitosis en el LBA, la neumonía organizada criptogénica, suele ser mucho más orientativo mediante las exploraciones radiológicas.

Otros autores, en cambio, apuntan que cuando el LBA es neutrofílico apoya el diagnóstico de FPI con más consistencia, resaltando además que en estos casos tiene importante valor pronóstico **(151, 152)**. En nuestra serie, el LBA neutrofílico no mostró diferencia alguna con respecto al predominio de cualquier otra celularidad, por lo que ratificamos, la escasa utilidad del LBA para la valoración y evaluación del pronóstico de la enfermedad en nuestros pacientes.

A pesar de que los datos de laboratorio no han sido en ningún momento el objetivo de análisis del estudio, consideramos importante hacer un breve apunte sobre la importancia pronóstica de nuevos datos analíticos y de laboratorio, pues en los últimos años ha habido auge en este campo con la aparición de nuevos

biomarcadores que parece se relacionan con el pronóstico de la enfermedad. Se han utilizado muchos y de vías complejas, como la KL-6 **(87)** o las proteínas del surfactante A y D, relacionadas con la mortalidad en estos pacientes **(153)**. También el hallazgo de fibrocitos en sangre periférica parecen ser marcadores de menor supervivencia **(44)**, y su hallazgo en suero podría marcar un peor pronóstico. Finalmente el incremento en sangre de un marcador como el LXOT2 (lysyl oxidase-like2) parece relacionarse también con un peor pronóstico en la evolución de la FPI, aunque todavía requiere, como los demás, una validación más potente **(154)**.

En nuestra serie no se realizaron extracciones de sangre para determinar marcadores biológicos.

6.2.4. Pruebas de función respiratoria:

Las características funcionales de nuestros pacientes son equiparables a la mayoría de las series recogidas en diferentes estudios **(6, 85-90)**. Fundamentalmente son pacientes con un patrón restrictivo, confirmado por tener una una TLC medida en pletismografía inferior al 80%, con una gravedad inicial de la enfermedad evaluada por FVC que en nuestra serie están dentro del rango de restricción leve o incluso algunos de ellos con valores dentro de la normalidad. Por contra, los pacientes sí presentan una alteración más marcada de la DLCO. Con estos datos podríamos plantear que la FPI en nuestros pacientes suele diagnosticarse desde estadios iniciales y, por tanto, en situación basal ideal para el inicio de tratamientos, programar inclusión en ensayos clínicos o bien en situación óptima para remitir de forma temprana a centros de referencia donde tengan acceso al trasplante pulmonar en caso de ser pacientes susceptibles.

El comportamiento de los valores funcionales en el primer año de seguimiento de los pacientes se mantienen estables, sin grandes cambios. Esta circunstancia se repite en los sucesivos cortes del estudio, correspondientes a las sucesivas visitas programadas, cosa que se explica porque la pérdida de los pacientes, bien porque no pueden realizar las PFR bien porque fallecen permite solo el análisis a lo largo del tiempo de los pacientes más estables y con mejores volúmenes y capacidades pulmonares. Por tanto parece que llegado un punto de progresión de la enfermedad los pacientes podrían no ser capaces de realizar las pruebas que, según las guías, mejor indican el nivel de gravedad y determinan el pronóstico **(33, 62-74)**. Este hecho acentúa la importancia de la posible determinación y cuantificación de las alteraciones morfológicas de la enfermedad mediante el TCAR, con su posible relación con el pronóstico y que más adelante discutiremos.

Un parámetro derivado de los resultados de las pruebas funcionales, que parece determinar mejor el grado de fibrosis y que aglutina las variables que permiten evitar el efecto del enfisema pulmonar asociado es el Composite Physiological Index (CPI). Wells et al **(96)** pusieron el acento en que la menor o mayor presencia de enfisema en pacientes con FPI, cifrado en hasta un 20% de los casos **(96, 97)**, puede minusvalorar los datos de función respiratoria alterando la interpretación del parámetro que objetivamente mejor se correlaciona con la afectación de fibrosis, tanto histológica como radiológica por TCAR en la FPI, la DLCO **(97, 155, 156)**. Es por esto que propone determinar la afectación real de la afectación funcional atribuible a la FPI con este índice, eliminando posibles factores de confusión, acercándose mejor a la cantidad de fibrosis real, equivalente a nuestro Score Total de fibrosis por TCAR. El CPI utiliza parámetros funcionales con distintos pesos relativos (CPI =

$91.0 - (0.65 \times \%DLCO) - (0.53 \times \% FVC) + (0.34 \times \%FEV1)$ **(96)**, para eliminar de este modo el efecto confusor del enfisema. Cuantificar el CPI supone aportar un dato mucho más exacto a nivel funcional, y en nuestro caso cabe remarcar la perfecta correlación que este índice mantiene con la extensión de fibrosis determinada por el score Total.

Anteriormente al CPI de Wells, ha habido otros intentos de elaboración de índices fisiológicos compuestos, como el CRP (clinical-radiographic-physiologic score) en el que ni la presencia ni la gravedad del enfisema se tienen en cuenta **(157)**, o incluso una variante del mismo CRP en que se contrastan dentro del índice variables clínicas, funcionales y radiográficas con la supervivencia, pero solo mediante radiografías simples de tórax **(33)**, por tanto mucho menos exactas que el CPI, en que la afectación se objetiva mediante TCAR.

En nuestra serie sí se objetiva un incremento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno, una característica que por definición es básica en los pacientes con FPI **(65)**, pero realmente muy escasa, lo que nos confirma otro signo de enfermedad en estadio inicial y de más fácil manejo, al menos a priori. A pesar de que la media de la cohorte mantiene niveles de hipoxemia relativamente leves, no es menospreciable que hasta un 12.5% de los pacientes ya presentaba insuficiencia respiratoria en el momento de diagnóstico y que, a pesar de lo que pudiera preverse por su necesidad de oxígeno suplementario con un posible peor pronóstico, no hay diferencias en cuanto a mortalidad y supervivencia por DA-aO₂, lo cual está en sintonía con el resto de estudios en que no es tanto la insuficiencia respiratoria como el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (D(A-a) O₂) quien marca el pronóstico de la enfermedad **(66)**. Es por eso que tampoco se objetiva que el posible empeoramiento de niveles de presión arterial de oxígeno al año sea un factor pronóstico como

podría esperarse una vez reconocida la importancia del gradiente, cosa que también apuntan King et al en su análisis **(66)**. A pesar de su mayor implicación en el pronóstico, el D(A-a)O₂ en nuestros pacientes al diagnóstico y en la evolución se mantiene en la mayoría de casos en valores considerados normales.

6.3. *Discusión: pruebas funcionales respiratorias y pronóstico:*

El primer punto de obligado análisis para poder evaluar adecuadamente el valor pronóstico en nuestros pacientes (empeoramiento o estabilidad) es el que se considera como "gold standard" o patrón oro, las pruebas funcionales respiratorias:

Como resultado del consenso establecido en la guía ATS/ERS de 2000 **(158)**, los cambios en 6 o 12 meses en el porcentaje de FVC y/o DLCO han sido considerados como parámetros de primer nivel para establecer el empeoramiento, estabilidad o mejoría de la enfermedad. En ese consenso se sumaban datos clínicos, radiográficos y otros parámetros funcionales como la capacidad total pulmonar (TLC), quedando todos en un segundo plano con respecto a los 2 primeros. Tanto FVC como DLCO han adquirido mayor importancia en este aspecto considerando que una variación con caída mayor o igual del 10% de la FVC **(66)** o bien mayor o igual del 15% de la DLCO **(67, 68)** se considera punto de corte para definir empeoramiento o progresión de enfermedad y son los que determinan un peor pronóstico.

En nuestra serie, el hecho de que haya una pérdida significativa de uno o de ambos parámetros a la vez no está relacionado con tener peor supervivencia. Aunque estos son los

mejores predictores de mortalidad aceptados, algunos trabajos han evidenciado que determinados grupos de pacientes sobrevivían más a pesar de pérdidas de FVC mayores al 10%, y otros tenían peor pronóstico a pesar de mantener valores estables en el tiempo **(146, 147)**. Este hecho podría dejar en situación de debilidad a la que probablemente sea hasta ahora el mejor arma para valorar progresión de enfermedad. Incluso en el ensayo clínico en que Collard et al confirmaron que la caída de la FVC de un 10% o más marcaba la línea de separación entre buen y mal pronóstico, hay que recordar que hasta un 11% de los pacientes de la rama placebo también tuvieron este descenso de FVC sin implicaciones pronósticas para ellos, es decir, sin tener una peor supervivencia con respecto a los que no tenían caída de FVC **(147)**.

Se ha propuesto la posibilidad de que en estadios de enfermedad más iniciales, donde los valores en los parámetros de función pulmonar pueden ser prácticamente normales, la variabilidad anual podría ser menor y no por ello significar que no haya empeoramiento de la enfermedad **(63)**. En la actualidad, basándose en datos de diferentes trabajos con suficiente evidencia y número de enfermos **(6)**, se aceptaba que una caída de un 5 a un 10% en la FVC y/o DLCO podría ser el porcentaje para establecer el punto de corte de progresión de enfermedad y, por tanto, que pudiera diferenciar a los pacientes con peor pronóstico y menor supervivencia **(63, 66, 138, 159)**. Independientemente de esta argumentación, es evidente la variabilidad que tiene la medición de estos parámetros funcionales, pues se consideran cambios en torno al 10-15% como rango fisiológico aceptado para distintas mediciones. En el trabajo de Eaton et al **(160)** se realizaron mediciones de distintos parámetros de función pulmonar así como TM6M y test de esfuerzos máximos, y se observaron diferencias de

un 8-10% en FVC, DLCO o CPI, en tan solo una semana de diferencia en un grupo de 30 pacientes con fibrosis pulmonar. Basándose en un trabajo clásico realizado por Snow et al (**161**), Kangalee analizó en un mismo sujeto los resultados de todas las pruebas de función pulmonar en un total de 22 laboratorios diferentes, con la finalidad de evaluar la variabilidad de los distintos parámetros intraindividuales. Los datos de FVC eran ligeramente mejores que los de DLCO, con cambios del 1,6-3,8% y del 6,-8,5% respectivamente, evidenciando que efectivamente había una variabilidad real de ambos parámetros, incluso en el mismo individuo pero, además, sin patología alguna y con plenas facultades para la realización de los diferentes tests (**162**).

A pesar de que en nuestra serie predomina la estabilidad desde el punto de vista funcional, con caídas menores al 10% en FVC y al 15% en DLCO, no se objetivó un peor pronóstico en estos pacientes. Al contrario de lo que se podría esperar, en los pacientes con mayor pérdida de función pulmonar anual, ni en el análisis univariado ni en el multivariado se evidencia relación alguna con mortalidad ni tampoco con una menor supervivencia. Esto se podría explicar porque la caída anual es escasa dentro de una cohorte ajustada lo que podría ensombrecer los resultados.

Como ya se ha comentado anteriormente la caída semestral o anual de un 10% de FVC o un 15% de DLCO está considerado como el patrón oro para establecer el pronóstico de la enfermedad. Como es lógico, la falta de concreción inicial tras el diagnóstico y el hecho de no poder emitir un pronóstico claro desde la realización de las primeras pruebas ha llevado a la comunidad científica a buscar estos datos. Es evidente que la importancia otorgada a lo largo de los años a estos dos parámetros funcionales, FVC y DLCO,

ha sido clave para desligar el factor pronóstico de la temporalidad, realizándose estudios enfocados en la búsqueda de distintos valores en estos mismos parámetros, pero también en otros, que no fueran dependientes del paso del tiempo, sino fijos y objetivables para establecer en el momento de su determinación un pronóstico inicial de enfermedad. Así como la FVC parece estar por encima de la DLCO siendo considerada la principal herramienta para establecer el pronóstico de FPI teniendo en cuenta la dinámica de los cambios en el tiempo **(66)**, la DLCO ha emergido como la principal herramienta para este nuevo cometido. Muchos son los trabajos que tratan de dar con la cifra exacta que marque la diferencia de evolución de la FPI, como en el de Mogulkoc et al, en que se concluye que los pacientes con cifras de DLCO menores al 39% deberían ser considerados para remisión a trasplante pulmonar ya que demostraron que en este grupo de pacientes la supervivencia estimada era menor a 2 años **(140)**. Por consiguiente este valor de DLCO sería un buen punto de corte no solo al diagnóstico sino también posteriormente para determinar la gravedad conforme avanza la enfermedad. Otros trabajos han propuesto cifras marcadamente inferiores de DLCO, menores al 35%, también con una supervivencia menor a 24 meses **(67)**. De todos los trabajos que ahondan en el tema del valor pronóstico de la DLCO, el más aceptado actualmente es el que apunta a cifras menores a un 40% del predicho como factor pronóstico, con una menor supervivencia **(63, 100)**, convirtiéndose en uno de los factores pronósticos claramente diferenciados en las nuevas guías de FPI **(6, 100)**. Del mismo modo, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, la DLCO < 40% está fuertemente ligada con la mortalidad en nuestra serie con una supervivencia mucho menor, de 121 semanas, respecto a las 201 de los pacientes con DLCO > 40% ($p < 0,01$), siendo la mortalidad hasta 3,9 veces mayor que en los pacientes con mayor DLCO.

6.4. Discusión: pruebas de esfuerzo y pronóstico:

Los test de esfuerzo máximo son otra de las herramientas disponibles y aceptadas para la determinación de la gravedad inicial de la FPI y, además, del control evolutivo y pronóstico de la enfermedad **(73)**. De las pruebas de ejercicio físico el TM6M es actualmente la más aceptada por su excelente valoración del pronóstico, pero todavía no están bien definidos cuáles son los parámetros que mejor reflejan la situación de los pacientes con FPI. El TM6M se ha utilizado generalmente tanto en patologías cardíacas, como en la EPOC o en la HAP **(163, 164)**. Su utilidad se basa principalmente en los niveles de saturación de oxígeno alcanzados al inicio y al final de la marcha, sus diferencias, es decir, la desaturación total, y los posibles cambios en sucesivos registros. En el estudio en que por primera vez fue validado el TM6M para FPI, Du Bois et al **(165)** le otorgaban mayor importancia a la mínima diferencia en la distancia recorrida clínicamente representativa, fijada en 24 metros, y no tanto a los metros recorridos, la saturación final o desaturación total. En nuestra serie pocos son los pacientes que disminuyen en tantos metros la distancia recorrida al año de evolución y en ningún caso este cambio supone tener menor supervivencia. Con respecto a la desaturación durante la marcha, sí que parece bastante unánime en la literatura su mayor implicación en el pronóstico de FPI. Lama et al **(166)** sustentan este argumento añadiendo que objetivar una saturación igual o inferior a 88% tras los 6 minutos es signo de un peor pronóstico con mucho mayor peso que la distancia recorrida, dato que parcialmente confirmaron trabajos como el de Flaherty **(70)** o Eaton **(160)** en el que en un grupo de 30 pacientes con FPI o con NINE fibrótica, la desaturación en la marcha y la saturación final inferior a 88% fueron los parámetros que mejor determinaban la mortalidad en

estas patologías fibrosantes. Por tanto el hecho de que nuestro grupo de pacientes obtenga una saturación final media de 86% debería suponer que la tasa de supervivencia fuera peor que las otras series de forma genérica, cosa que tampoco parece confirmarse. En nuestra serie, la desaturación total tiene buena correlación con los valores de DLCO, así como el nivel de saturación final en la marcha con el CPI, datos que podrían considerarse como un buen indicio de que, aunque en el análisis multivariado no se confirma, estos dos parámetros serían los que mejor reflejarían la gravedad y pronóstico de la FPI, lo que viene a coincidir con los datos publicados por otros autores que identifican la $SaO_2 \leq 88\%$ durante o al final del ejercicio del TM6M como mayor predictor de mortalidad **(71, 160)**. Aunque todavía no hemos entrado al análisis de los resultados del TCAR, sí podemos adelantar en este punto la buena correlación, de nuevo, de estos parámetros derivados del TM6M, con el nivel de afectación y gravedad en los distintos scores que mejor definen la extensión de FPI.

6.5. *Discusión: análisis de TCAR:*

La lectura de la TCAR en nuestro trabajo se llevó a cabo por 2 radiólogos de forma independiente y, tras analizar los resultados del procedimiento e independientemente de las alteraciones morfológicas de la enfermedad que se analizarán posteriormente, debemos destacar la buena concordancia entre ambos lectores de TCAR. Este tipo de lectura “subjetiva” siempre es, en general, motivo de discusión, sobre todo en centros donde los radiólogos no cuentan con experiencia suficiente debido a la baja prevalencia de las EPID. Sin embargo, el acuerdo previo entre radiólogos para definir tanto los hallazgos de FPI en la TCAR como para

establecer la puntuación a asignar en cada caso, como se ha hecho en este estudio, supone que haya una mejora considerable de la concordancia entre ellos, siendo posible llevarlo a la práctica en cualquier nivel asistencial **(90)**.

Para evaluar la concordancia interobservador de la puntuación radiológica del score semicuantitativo de TCAR se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) que, como ya se comentó con anterioridad, es el índice más apropiado para cuantificar la concordancia entre diferentes mediciones de una variable numérica, o lo que es lo mismo, para cuantificar la fiabilidad de las mediciones asociadas a las variables cuantitativas continuas **(110, 111)**. Como es sabido, el índice habitualmente utilizado es el de kappa, pero como demostraron Fleiss y Cohen, el CCI es matemáticamente equivalente tanto al índice kappa como al kappa ponderado **(111)**. A pesar de que es conocida su dificultad de cálculo, el CCI es un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas, considerando de forma fundamental la variabilidad debida a las diferencias entre los distintos sujetos y la debida a las diferencias entre las medidas para cada sujeto, la cual depende tanto de la variabilidad entre observaciones como de una variabilidad residual o aleatoria asociada al error que conlleva toda medición. Su interpretación se marca con valores que oscilan entre "0", lo cual indica ausencia de concordancia, y "1", o concordancia absoluta. Al igual que en el caso del índice kappa, la interpretación consensuada sería Baja concordancia si $CCI < 0,40$; Regular / Buena si $CCI 0,41-0,75$ y Muy Buena si $CCI > 0,75$ **(112)**.

En la lectura de los distintos scores de TCAR por los 2 radiólogos independientes se consiguieron niveles de CCI entre 0,8 y 0,9 en los scores más importantes determinantes de la enfermedad,

el Score Total de fibrosis y el Score Panal respectivamente. Estos niveles de acuerdo entre radiólogos demuestran que la lectura de TCAR por parte de nuestros radiólogos es fiable y sí permite asegurar la identificación de las alteraciones propias de la fibrosis independientemente del radiólogo que realiza la lectura siempre que se tengan en cuenta todas y cada una de las premisas de acuerdo previamente expuestas. Últimamente y tras la publicación de los resultados del estudio de Walsh et al en que se analiza la concordancia entre observadores para detección de alteraciones fibróticas en TCAR **(167)**, parece que la concordancia entre observadores no es tan buena como la detallada en otros estudios, aunque sí parece ser mejor cuando se trata de identificar la NIU, observando un índice kappa de 0,59 siendo un dato más acorde con nuestros datos con los que sí están más en sintonía otros trabajos **(88, 168)**.

Como paso previo al análisis de los resultados de afectación de TCAR y su posible relación con la gravedad y el pronóstico de la FPI, se debe destacar la importancia de las características de los patrones de TCAR en los pacientes de la serie:

Debido a que la FPI es una enfermedad de etiología desconocida y con unas características que se van conociendo cada vez mejor, su diagnóstico también ha ido variando, se ha ido concretando con el paso del tiempo de una forma dinámica, pasando de ser casi de obligatoriedad la realización de biopsia **(158)**, al diagnóstico de seguridad ante un patrón en la TCAR de NIU (afectación de predominio subpleural con gradiente creciente ápico-basal consistentes en reticulación, panalización, distorsión del parénquima pulmonar con o sin bronquiectasias y bronquiolectasias y escaso vidrio deslustrado) **(6)**, siempre y cuando

se hayan excluido debidamente otras posibles causas con patrón de neumonía intersticial usual (patología autoinmune, neumonitis por hipersensibilidad crónica, asbestosis, fármacos ...). Es por eso que en nuestra serie el diagnóstico se basaba claramente en esta metodología teniendo en cuenta las características del patrón radiológico de los pacientes, siendo en 42 de ellos un patrón típico de NIU. Un grupo menor de pacientes, 6 de ellos, fueron sometidos a biopsia quirúrgica debido a que todos ellos tuvieron patrones de posible NIU en TCAR (reticulación, ausencia de anomalías no típicas de NIU, distribución supleural y con gradiente creciente ápico-basal). En todos ellos la biopsia fue compatible con NIU, estableciéndose el diagnóstico definitivo de FPI tras discusión multidisciplinar.

Hay que destacar que ninguno de los pacientes de la serie tenía hallazgos excluyentes de NIU por TCAR (Figura 25), que se caracterizan porque las alteraciones descritas tienen predominio en campos medios o superiores, o bien a nivel peri-broncovascular; hay presencia importante de vidrio deslustrado o de numerosos micronódulos (bilaterales, lóbulos superiores), o quistes que pueden ser múltiples, bilaterales y distantes de las zonas de panalización; o bien puede haber un patrón de atenuación en mosaico o de atrapamiento aéreo bilateral en 3 o más lóbulos, así como la presencia de cualquier consolidación segmentaria **(6)**.

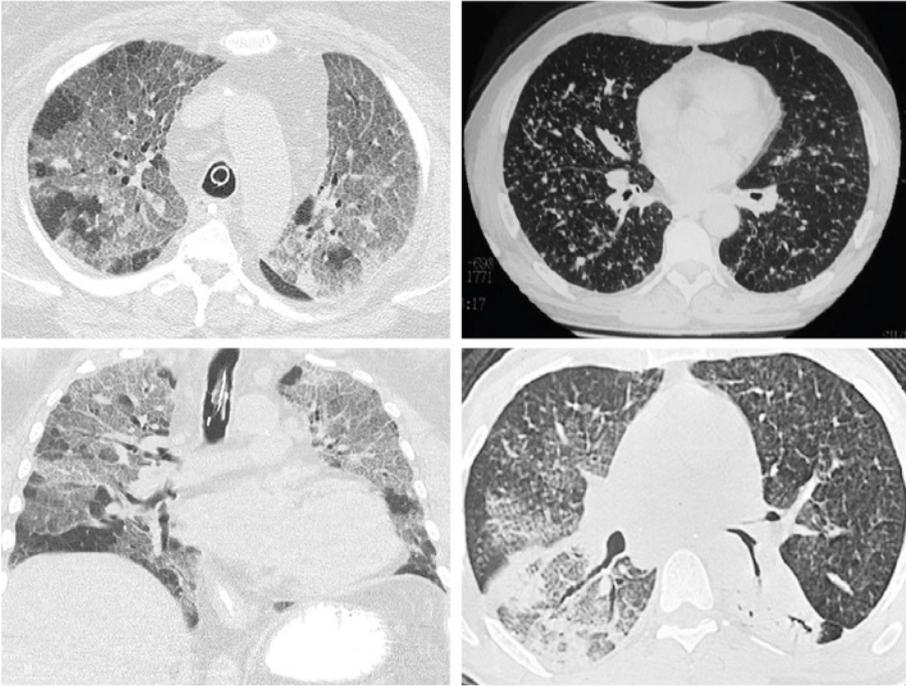


Figura 25. Características radiológicas por TCAR excluyentes de NIU.

6.6. Discusión: scores TCAR y pronóstico:

La elaboración de un sistema de cuantificación, cuantitativo o semicuantitativo, de las alteraciones patológicas objetivables en la TCAR en forma de puntuación o Score Total de Fibrosis es motivo de debate en la actualidad, dado que no hay consenso sobre que sistema utilizar para ponderar la extensión de fibrosis en TCAR, a pesar de que es evidente que es un claro factor de mal pronóstico en la FPI (**6, 93**).

Kazerooni (**168**) fue el primero que intentó realizar una lectura de forma semicuantitativa ideando un nuevo método de

puntuación de alteraciones en relación a FPI mediante el uso de la TCAR, y que consistía en la división de tres cortes a distintos niveles (arco aórtico, carina y hemidiafragma derecho) para poder comparar con la lectura de una TCAR completo, y ver si los datos tenían buena correlación. Con el paso de los años ha habido diferencias en cuanto al número de niveles o cortes de TCAR a observar y puntuar, pero además también distintos niveles anatómicos y para distintas patologías. Ejemplos de la diversidad de posibles niveles anatómicos los tenemos en trabajos como el de Xaubet **(89)** en que se leían seis niveles distintos, añadiendo el nivel de los grandes vasos, el hilio y las venas pulmonares a los previamente señalados. Otros más sencillos y concretos también dejaban la lectura en tres niveles, cambiando nivel de hemidiafragma por el de las venas pulmonares con respecto al estudio original **(86, 88)**. Los más ambiciosos, pero no por ello más factibles, son los que realizaban la lectura de todos los campos pulmonares **(87, 90)** o bien los que hacían la lectura lóbulo a lóbulo como es el caso del grupo de Fell **(169)**. En nuestro caso la lectura se realizó solo en tres niveles anatómicos como en el trabajo de Kazerooni, teniendo como nivel superior el de la división carinal y el inferior el de la primera visualización del hemidiafragma derecho, lo que supone una lectura que obvia los lóbulos superiores, siempre pensando en que la característica principal en cuanto a distribución de las alteraciones es el predominio basal y, por tanto, intentando lograr de esta manera un escenario mejor y más realista adaptado a la distribución anatómica de la FPI.

Otro punto que supone un verdadero problema para la lectura de los TCAR en FPI son el tipo de lesiones a describir y es en este punto donde la mayor parte de grupos tienen diferencias más notables. El trabajo original de Kazerooni asumía el vidrio

deslustrado y la reticulación-panalización, como las dos únicas alteraciones propias de la FPI **(168)**. Este aspecto más o menos se repitió en trabajos posteriores aunque con alguna diferencia en cuanto al tipo de fibrosis, pues alguno también utilizaba pacientes no-FPI **(87-89)**. Es probable que la cuantificación del enfisema que también llevaba a cabo Best **(86)** u otras alteraciones típicas de EPID pero no de FPI que realizaba Lynch en su estudio **(90)**, sean demasiado exigentes para lograr el objetivo principal de simplificar la lectura a los radiólogos consiguiendo la mayor rentabilidad posible. Probablemente sean Sumikawa et al **(88)** con el análisis de patrones como la distorsión del parénquima y las bronquiolectasias por tracción, quienes más se acercan a las verdaderas alteraciones de la enfermedad o, al menos, a las que mejor la describen. No por ello se trata de un trabajo ideal, pues a pesar de que su estudio la población objetivo son pacientes con FPI, también analizan un gran número de pacientes con diagnóstico de posible FPI y, lo más llamativo, un grupo control con otro diagnóstico diferente a FPI. En nuestro caso se simplificó estableciendo cuatro patrones distintos, tres de los cuales se consideran definitorios de FPI **(6)** que son el de retículo, el de distorsión de la arquitectura pulmonar con o sin bronquiectasias y bronquiolectasias, y el de panal, incluyendo un cuarto, el vidrio deslustrado, como contrapunto para despistaje y así evitar un posible sesgo de inclusión y lectura. De esta forma la tarea del radiólogo lector se facilita, dado que se diferencian bien unos de otros y no hay patrones no-FPI que supongan sesgos diagnósticos que enmascaren los resultados, considerando que la presencia de vidrio deslustrado debe ser escasa o nula.

Por patrones podemos considerar que la afectación principal y más común en los pacientes de la cohorte es el patrón reticular, siendo en más de un 70% el patrón predominante. El resto

de pacientes, aparentemente más graves, tenían un patrón en panal como predominante, cosa que no tuvo ninguna significación pronóstica a pesar de que sí mostraba una cierta tendencia negativa, aunque no estadísticamente significativa. En el estudio de Xaubet **(80)** los resultados fueron muy similares con 30 de 34 casos con predominio de patrón reticular, aunque hay que recordar que en este trabajo la fibrosis, con o sin panalización incluida, se englobaba dentro del parámetro del patrón de reticulación. Lynch et al **(90)** también obtuvieron resultados similares con el predominio del patrón reticular en su serie, siendo también un parámetro que en el análisis univariado le llevaba a concluir que era el que estaba relacionado con la mortalidad.

La importancia de nuestros resultados es que, en línea con otros trabajos publicados **(87, 89, 90, 166)**, este score semicuantitativo puede ayudar a establecer la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico, ya que la extensión de la FPI evaluada por TCAR tiene una buena correlación con parámetros funcionales claramente definitorios de nivel de gravedad como son la DLCO, hasta ahora principal parámetro junto con FVC y la D(A-a)O₂ **(6, 91)**. En este sentido, cabría destacar que parámetros derivados de las pruebas de esfuerzo de TM6M, la saturación final y la desaturación total, considerados también como factores pronósticos de FPI **(73, 160)** correlacionan también con el grado de afectación en TCAR evaluado mediante el Score Total de fibrosis.

Según los resultados obtenidos en nuestra serie, los factores que mejor se relacionan con los distintos scores de TCAR son la DLCO, tanto con el Score de Panal como con el Score Total de fibrosis, también con la KCO, y el CPI. Además, se vió mayor relación

de la TLC con el Score de Panal y en cuanto a los parámetros de esfuerzo, tanto la saturación final como la desaturación total se relacionaron con el score Total de fibrosis. Para fortalecer más aún la relación entre los scores de Panal y Total con los parámetros funcionales y de esfuerzo, hay que destacar que esta correlación se mantiene en el análisis consecutivo año tras año.

En varios trabajos ya se puso de relieve que la utilidad de un score semicuantitativo de TCAR en el momento del diagnóstico de la FPI se fundamenta en que es fácil de llevar a cabo y tiene muy buena correlación con los resultados funcionales **(89, 90)**. Nuestros datos se asemejan a los obtenidos en el estudio inicial de Xaubet en que se analizaba la posible relación entre las alteraciones radiológicas de extensión de fibrosis con las pruebas de función pulmonar, donde se observó que había una correlación con la DLCO y la FVC, con datos al diagnóstico de la FPI **(89)**. Sin embargo, en este estudio sólo se tuvieron en cuenta dos patrones patológicos, el de vidrio deslustrado, por definición escasamente relevante e incluso indicativo en TCAR de otras afectaciones distintas a FPI **(85)**, y el de reticulación-panalización, y no se valoraron datos sobre parámetros relativos a los test de esfuerzo. De igual forma sucede en otros trabajos, los cuales analizaron solo algunos patrones de la TCAR sin evaluar la extensión real de toda la afectación radiológica atribuible a esta EPID **(170, 171)**. De esta forma, en nuestra opinión, en esos estudios se podría haber infravalorado el alcance real de la FPI al obviar el resto de alteraciones radiológicas que aparecen en la enfermedad, e incluso podrían estar disminuyendo la precisión de la valoración diagnóstica al tener que evaluar no sólo los patrones de FPI sino también otros no típicos de FPI, como sucede en algún caso **(88, 90)**. Por el contrario, en nuestro estudio, el sumatorio en un score Total de fibrosis formado por los cuatro patrones radiológicos que es posible encontrar de forma

habitual en la FPI, aporta información más completa de la afectación real de la enfermedad, relacionándose además con parámetros funcionales y de ejercicio físico, que son los que fisiopatológicamente reflejan la gravedad de la misma. Nuevamente, en un estudio más amplio realizado por Lynch **(90)**, se demostró que había una buena correlación entre los parámetros de DLCO y FVC con los distintos scores de TCAR propuestos, confirmando que, posiblemente, la gravedad inicial de la FPI evaluada mediante un sistema de puntuación o Scores de fibrosis podía ser perfectamente cuantificada con este tipo mediciones cuantitativas dada la buena relación con los datos funcionales de valoración de la gravedad.

Aún podríamos añadir que nuestros resultados aportan más información ya que tuvimos en cuenta la cantidad de enfisema presente como factor de confusión calculando el CPI en cada paciente, para así poder evaluar de forma más precisa la relación con la fibrosis, cosa recientemente aconsejada para mayor precisión en el diagnóstico de afectación por FPI **(172)**. En este caso, también había una buena correlación con el score de Panal y con el score Total de fibrosis. Este parámetro aglutina extensión y gravedad de la enfermedad al relacionar datos funcionales con morfológicos, y ya anteriormente demostró ser válido para determinar la gravedad de la FPI **(90)**. Es verdad que la determinación del enfisema en contexto de FPI es siempre importante para el pronóstico de la enfermedad, pero a diferencia de otros trabajos **(86)** que cuantifican el enfisema como otro patrón añadido en la puntuación de la afectación en FPI, pensamos que valorar o no su presencia era mejor determinando además el CPI, lo que suponía ponderar de una forma más exacta la cantidad de fibrosis neta.

Existen otros índices clínico-radiológico-funcionales siendo el CRP el más utilizado **(33, 157)**, pero su mayor inconveniente

radica en que no tiene en cuenta el enfisema por lo que su uso no ha sido generalizado para este propósito.

Por último, y siguiendo con la gravedad de la FPI al diagnóstico y la importancia de la correlación de los datos obtenidos por puntuación de TCAR con las PFR, debemos destacar que se realizó un seguimiento máximo de 5 años, por lo que se analizaron tanto las puntuaciones de TCAR como los distintos parámetros funcionales de cada paciente de forma conjunta. El análisis de estos datos alumbraron que, con el tiempo, las correlaciones se mantenían o incluso se añadían nuevos parámetros, siendo de nuevo DLCO, KCO y CPI los que mejor se relacionaban con los dos scores, el de Panal y el Total de fibrosis. Además, la desaturación total de nuevo se erigía en el único parámetro del test de esfuerzo que mejor se relacionaba con el score Total de fibrosis, otorgándole por tanto distinción de parámetro relacionado claramente con la gravedad de la FPI, razonablemente similar a su relación con mortalidad en FPI anteriormente descrita en el trabajo de Eaton **(160)**.

Como paso previo del análisis del pronóstico y la supervivencia, valoraremos la aparición de los distintos métodos de cuantificación de fibrosis no dependientes del factor humano, siendo soportado por análisis automáticos y computerizados, dependientes de software. Best et al **(86)** valoraron la utilidad de la TCAR mediante scores cuantitativos como un método estandarizado de medición de la extensión de las EPID en TCAR utilizando parámetros automáticos totalmente computerizados, derivados del análisis de la forma del histograma de frecuencia de los cortes ultrafinos de la TCAR. Estos parámetros son "Skewness" (asimetría de la curva del histograma), "Kurtosis" (pico de la curva) y la "atenuación media pulmonar" (MLA, siglas en inglés).

Sus resultados fueron muy similares a los obtenidos por nuestro grupo en cuanto a la correlación con las PFR, tanto con este tipo de puntuación cuantitativa como con su comparación intraestudio, con una puntuación semicuantitativa. Sin embargo, estas medidas repetidas a lo largo de 12 meses de seguimiento de pacientes con FPI no demostraron añadir capacidad predictiva al score visual semicuantitativo, que sí demostró ser un fuerte predictor independiente de mortalidad a corto plazo, aunque el estudio fuese retrospectivo y sin estar originariamente dirigido al análisis del valor de la TCAR en el pronóstico de la extensión de FPI **(173)**.

Otro método innovador por medio del cual se realizó la cuantificación automática de las alteraciones intersticiales es el "computer-aided diagnosis" - CAD - **(174, 175)**. El CAD realiza la lectura de las alteraciones partiendo de una segmentación desde una escala de grises para definir las distintas densidades, así como su localización y distribución desde la zona media anatómica correspondiente a la tráquea. Además, analiza todas las texturas (entre otros datos mediante la MLA - mean lung attenuation-kurtosis y skewness) y elimina toda estructura anatómica aparte del parénquima pulmonar. De todos modos, en este tipo de estudio radiológico la intervención de los radiólogos se hace necesaria a la hora de determinar cuáles son las medidas normales y cuáles las patológicas (fibrosis en este caso), para poder calcular bien los porcentajes de afectación, pudiendo dar resultados en volumen de alteración en relación al volumen de pulmón, por lo que de nuevo la tarea del radiólogo interesado en la cuantificación automática tras el diagnóstico sin tener un papel de lector activo no llega a desaparecer, a pesar de los avances de esta nueva técnica diagnóstica. Además, en estos trabajos los pacientes tienen fibrosis pulmonar familiar o artritis reumatoide, o bien son pacientes con

otras EPID, por tanto no dirigidos expresamente al análisis de las alteraciones relacionadas con la FPI. De momento, sigue sin haber estudios realizados con este tipo de técnicas de tomografía que evalúen la FPI concretamente.

A pesar de estos nuevos datos con los continuos avances en las técnicas de imagen, parece difícil que los distintos modelos de scanners utilizados sean capaces de computerizar de forma exacta los parámetros del histograma pues está en función del software utilizado, por lo que imposibilita de momento el uso generalizado de este tipo de scores cuantitativos. La aparición en el mercado de los scanners multidetector puede facilitar la adquisición de imágenes cada vez más precisas y con una exactitud casi anatómica **(62, 176)**, y aunque tienen el inconveniente de que el nivel de radiación al que se expone el paciente es muy elevado comparándolo con la TCAR, que ya supone una radiación equivalente a 7 veces la de una radiografía simple **(177)**, pueden realizar la exploración a dosis menores y además permiten la reconstrucción de planos sagitales que ayudan a distinguir el patrón en panal de bronquiolectasias y/o pequeñas áreas de enfisema. Todavía quedaría el reto de disponer de scanners multidetector en todos los centros, a nuestro entender algo todavía muy poco probable a medio plazo, pero la TCAR es ya una prueba de imagen ampliamente disponible y, por el momento, es la prueba radiológica indicada para el diagnóstico y seguimiento de la FPI **(1, 6, 62, 65, 100)**.

La supervivencia media de la cohorte de pacientes se encuadra dentro del rango habitual para la FPI, de 3.5 años. Dado que el objetivo principal del estudio descrito era la posible relación de las alteraciones cuantificadas de TCAR con la supervivencia

de los pacientes, tras la realización de un estudio de regresión objetivamos que una puntuación de Score Total de Fibrosis mayor a la media, era el punto de corte determinante de forma independiente de mortalidad de los pacientes.

Estos resultados sustentan nuestra hipótesis de que ya desde el momento del diagnóstico de FPI, la TCAR debería considerarse una herramienta indispensable no sólo para establecerlo sino también para evaluar la gravedad en función de su extensión cuantificada, lo que permitiría identificar qué pacientes tendrán peor evolución. Así, nuestros datos se aproximan a los hallazgos publicados por Sumikawa **(88)**, que evaluaron también scores de extensión de patrones de TCAR encontrando que las bronquiectasias de tracción (patrón de distorsión) y un mayor score total de fibrosis eran predictores de mortalidad. Tanto en el estudio de Best **(86)** como en el de Lynch **(90)** hay coincidencia en que un score de fibrosis adaptado de forma semicuantitativa puede ser predictor de mortalidad, y además, se relaciona con que una menor DLCO también se considera como factor añadido de mal pronóstico **(90, 100)**. Estos datos están en sintonía con los nuestros resultados, en que los niveles de DLCO < 40% marcan el punto de corte de mala evolución y de peor supervivencia, siendo el único parámetro funcional que lo consigue, cosa que no es así en estudios recientes como el de Oda, en que únicamente el score de fibrosis elaborado determina mortalidad **(178)**. También sucede así en el estudio de Shin **(87)**, a pesar de que pueda tener como principal factor de confusión para elaborar sus scores que estudian a pacientes con FPI y otros 2 grupos con NINE y otras entidades no-FPI. En este trabajo no es tan fuerte la asociación pero sí reportan mayor mortalidad en pacientes con un score de fibrosis elevado y DLCO disminuida.

La posible diferencia que se observa en nuestros resultados con respecto a lo datos ya conocidos podría ser que, igual que se acepta que el peor pronóstico de la FPI mediante la evaluación de las PFR se establece con una DLCO menor del 40% al diagnóstico **(6, 63, 100, 159, 179)**, en ninguno de estos trabajos se establece claramente un punto de corte de los diferentes scores de fibrosis, ni en sus puntuaciones parciales ni en las totales. En nuestro caso, proponemos un punto de corte, que surge de la media del total de resultados del Score Total de Fibrosis, como punto que marca la diferencia entre mejor y peor supervivencia, lo que implicaría que no solo la cuantificación de la extensión de fibrosis mediante TCAR pronostica gravedad, sino que tener un nivel de fibrosis con Score Total \geq de 20 puntos al diagnóstico incide negativamente en la supervivencia.

Para finalizar el análisis, podríamos apuntar la importancia del score de Panal pues, como ya se ha comentado, la panalización es el elemento característico del patrón de NIU en la TCAR **(106)**, que es el que mejor correlaciona con el hallazgo de NIU a nivel histológico **(54-59)**, y por tanto puede diagnosticar de FPI **(60, 61)**. Además, la panalización es un factor de mal pronóstico en la FPI **(6)**. Ya se vió que el score de Panal correlaciona con los parámetros de función pulmonar y test de esfuerzo que marcan la gravedad. Esto le confiere a la panalización la fortaleza suficiente para ser analizada de forma independiente evaluando su capacidad de determinación pronóstica, hasta ahora no demostrada con total independencia y siempre integrado en "scores globales de fibrosis" **(86, 87, 88, 90, 169)**. El score de Panal por sí solo en nuestro análisis univariado es determinante de mortalidad, parámetro solo evaluado anteriormente en otro trabajo **(90)**, por lo que parece importante señalar que es posible que sea este patrón el que, en un futuro y

con series de pacientes de mayor tamaño, se deba tener en cuenta asiladamente para marcar el pronóstico de los pacientes con FPI.

6.7. Discusión: Cortes Inferiores:

Una de las características de la FPI es el aumento de alteraciones fibróticas con un gradiente ápico-basal **(6)**, es decir, más alteraciones en las zonas más declives, que anatómicamente corresponden a los lóbulos inferiores. Esta peculiaridad de la enfermedad nos planteó la posibilidad de realizar un subanálisis de la puntuación de los patrones de FPI solo en los cortes inferiores de TCAR, para ver si había posibilidades de evaluar tanto gravedad como pronóstico de forma simplificada en el seguimiento analizando solo la afectación de lóbulos inferiores.

Para ver si es factible la determinación de gravedad mediante la lectura de los cortes inferiores se debería relacionar los datos con los parámetros de función pulmonar y test de esfuerzo. Para esto se analizaron las correlaciones del score de Panal y el score Total de fibrosis solo de los cortes inferiores. Se objetivaron datos similares a los obtenidos para el análisis de todos los cortes, con buena relación tanto con la DLCO, la KCO y el CPI. De esta manera, se podría concluir que simplificar la lectura de la extensión de fibrosis a los coretes inferiores de TCAR en el seguimiento del paciente puede ser suficiente, dada la buena relación de los scores a este nivel con los parámetros funcionales de gravedad.

En el subanálisis de la determinación del pronóstico, encontramos que el análisis de este corte inferior de TCAR, en el análisis univariado sí se asociaba la puntuación de la panalización

en el score de Panal con la menor supervivencia. Sin embargo, en el análisis multivariado no llegaba a la significación estadística, lo que probablemente se deba al escaso número de pacientes de nuestra muestra al seguimiento.

El hecho de que haya datos positivos, tanto para valoración de gravedad como para determinar el pronóstico con solo la valoración de los cortes inferiores en el análisis univariado, abre un abanico de posibilidades para poder facilitar la labor de los especialistas implicados en el manejo de la FPI, siendo un campo aún abierto a estudio que confirmará la utilidad de esta simplificación en la valoración pronóstica en la enfermedad.

6.8. Limitaciones del estudio:

La pérdida de un importante número de enfermos durante el reclutamiento ha podido ser un factor limitante para obtener resultados más contundentes, ya que muchos de los parámetros funcionales mostraron clara tendencia a la significación estadística aunque sin llegar a alcanzarla. Por otra parte, y debido a circunstancias ajenas a nuestra voluntad, algunas exploraciones no pudieron llevarse a cabo en el tiempo establecido de las visitas de seguimiento en el diseño del estudio, por lo que estos pacientes quedaron también excluidos.

El escaso número de biopsias quirúrgicas realizadas podría ser otro sesgo en cuanto a la seguridad del diagnóstico de FPI. A pesar de tener un servicio de Cirugía Torácica de referencia, éste no se encuentra en nuestro mismo centro lo que acarrea ciertas dificultades a la hora de acceder, y aceptar el procedimiento por

parte de los pacientes. Sin embargo, todos los pacientes sin biopsia quirúrgica cumplían los criterios clínico-radiológicos aceptados en para establecer el diagnóstico de FPI **(1)**, con una sensibilidad superior al 90% cuando la TCAR muestra un patrón característico de NIU **(180)**, por lo que consideramos que esta circunstancia no debería suponer un sesgo importante para nuestros resultados.

Otro punto débil que probablemente sea destacable en el estudio es la ausencia de comparativa con otros factores pronósticos que actualmente están siendo motivo de análisis, como son los biomarcadores.

Como ya se ha comentado se ha intentado focalizar el estudio en los principales factores conocidos para poder realizar el análisis de los Scores en relación a las herramientas más potentes que valoran tanto el nivel de gravedad como el pronóstico de la enfermedad en la actualidad: las PFR **(158)**.

La diferencia entre la realización de un análisis semicuantitativo y un análisis cuantitativo de la extensión de la FPI parece estar marcado por la posibilidad de cada centro a la hora de realizar la TCAR o bien otros tipos de tomografía más sofisticados, por lo que la universalización de la lectura de las alteraciones de la FPI, por el momento, sigue sin estar solucionada y , por tanto, nuestra propuesta podría ser una opción más.

07

CONCLU- SIONES

Un score semicuantitativo de TCAR que pondere la extensión de la FPI es una herramienta útil en la valoración de la gravedad inicial de estos pacientes.

La extensión de FPI en TCAR, definida por los scores semicuantitativos de panal y total de fibrosis, se correlaciona con los parámetros de función pulmonar, DLCO, KCO y CPI, así como con los datos derivados del TM6M como son la saturación de oxígeno final y el nivel de desaturación.

Las pruebas de función respiratoria siguen siendo una herramienta fundamental para establecer el pronóstico de la FPI, principalmente la DLCO menor del 40% .

El Score Total de Fibrosis por encima de 20 es un factor independiente de mortalidad en nuestra serie.

El score de panal en TCAR en los cortes de lóbulos inferiores es un factor que podría ser suficiente para evaluar la progresión de la enfermedad en el seguimiento de los pacientes con FPI.

08

**BIBLIO-
GRAFÍA**

1. Travis WD, King Jr. TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr. TE, Lynch DA, Nicholson AG et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias". *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 733-748.
3. Cushley MJ, Davison AG, Du Bois RM, Egan J, Flower GDR, Gibson GJ, et al. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999;54(SUPPL. 1):I-S30.
4. Dong SK, Collard HR, King Jr. TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3(4):285-292.
5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):810-816.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788-824.
7. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-2082.

8. King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-2092.
9. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Archives of Surgery* 2011;146(10):1204-1209.
10. Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis: A practical approach for diagnosis and management. *Chest* 2000;118(3):788-794.
11. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br Med J* 1990;301(6759):1015-1017.
12. Mannino DM, Etzel RA, Gibson Parrish R. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991: An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1548-1552.
13. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27(1):136-142.
14. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenetic fibrosing alveolitis. *Pneumologie* 1996;50(9):685.
15. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie* 1997;51(8):868.

16. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49(3):259-265.
17. Tang Y-, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41(6):2633-2640.
18. Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, Hagimoto N, Matsuba T, Nakanishi Y, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J* 1997;10(7):1445-1449.
19. Tobin RW, Pope II CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1804-1808.
20. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: How often is it really idiopathic? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2005;9(8):1053-1058.
21. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, De Perrot M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1254-1260.
22. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986;314(21):1343-1347.

23. Lee H-, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical features and outcome. *Chest* 2005;127(6):2034-2041.
24. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57(4):338-342.
25. Yang IV, Burch LH, Steele MP, Savov JD, Hollingsworth JW, McElvania-Tekippe E, et al. Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(1):45-54.
26. Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, Peyrard-Janvid M, Rehn M, Lahermo P, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):149-154.
27. Thomas AQ, Lane K, Phillips III J, Prince M, Markin C, Speer M, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1322-1328.
28. Armanios MY, Chen JJ-, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356(13):1317-1326.
29. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(7):729-737.

30. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3(4):293-298.
31. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(9):1146-1152.
32. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, Marten K, Desai SR, Siafakas NM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Outcome in relation to smoking status. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(2):190-194.
33. King Jr. TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(7):1171-1181.
34. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. Wound Repair and Regeneration 2005;13(1):7-12.
35. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. Am J Pathol 1995;146(1):56-66.
36. Moodley YP, Misso NLA, Scaffidi AK, Fogel-Petrovic M, McAnulty RJ, Laurent GJ, et al. Inverse effects of interleukin-6 on apoptosis of fibroblasts from pulmonary fibrosis and normal lungs. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 2003;29(4):490-498.

37. Murray LA, Argentieri RL, Farrell FX, Bracht M, Sheng H, Whitaker B, et al. Hyper-responsiveness of IPF/UIP fibroblasts: Interplay between TGF β 1, IL-13 and CCL2. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2008;40(10):2174-2182.
38. Liu Y, Gao W, Zhang D. Effects of cigarette smoke extract on A549 cells and human lung fibroblasts treated with transforming growth factor-beta1 in a coculture system. *Clinical and experimental medicine* 2010;10(3):159-167.
39. Carnevali S, Petruzzelli S, Longoni B, Vanacore R, Barale R, Cipollini M, et al. Cigarette smoke extract induces oxidative stress and apoptosis in human lung fibroblasts. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 2003;284(6 28-6):L955-L963.
40. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009;119(6):1420-1428.
41. Grünert S, Jechlinger M, Beug H. Diverse cellular and molecular mechanisms contribute to epithelial plasticity and metastasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2003;4(8):657-665.
42. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):588-594.
43. Shao DD, Suresh R, Vakil V, Gomer RH, Pilling D. Pivotal advance: Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol* 2008;83(6):1323-1333.

44. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology* 2003;3(1):23-35.
45. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985;VOL. 64:111-126.
46. Pryor WA, Stone K, Cross CE, Machlin L, Packer L. Oxidants in cigarette smoke: Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:12-28.
47. Stevenson CS, Belvisi MG. Preclinical animal models of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2008;2(5):631-643.
48. Cisneros-Lira J, Gaxiola M, Ramos C, Selman M, Pardo A. Cigarette smoke exposure potentiates bleomycin-induced lung fibrosis in guinea pigs. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 2003;285(4 29-4):L949-L956.
49. Mercer BA, Lemaître V, Powell CA, D'Armiento J. The epithelial cell in lung health and emphysema pathogenesis. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2006;2(2):101-142.
50. Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: Implications in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2007;37(6):748-755.

51. Kelsen SG, Duan X, Ji R, Perez O, Liu C, Merali S. Cigarette smoke induces an unfolded protein response in the human lung: A proteomic approach. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2008;38(5):541-550.

52. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 I):1172-1178.

53. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006 Nov;61(11):980-985.

54. Mathieson JR, Maho JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171(1):111-116.

55. Hunninghake GW, Bridget Zimmerman M, Schwartz DA, King Jr. TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(2):193-196.

56. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999;116(5):1168-1174.

57. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: Diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991;179(1):123-132.

58. Lee KS, Primack SL, Staples CA, Mayo JR, Aldrich JE, Müller NL. Chronic infiltrative lung disease: Comparison of diagnostic accuracies of radiography and low- and conventional-dose thin-section CT. *Radiology* 1994;191(3):669-673.

59. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: Diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997;205(1):229-234.

60. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. Usual interstitial pneumonia: Histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992;182(2):337-342.

61. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: Diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211(2):555-560.

62. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(SUPPL. 5):v1-v58.

63. Collard HR, King Jr. TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(5):538-542.
64. Barlo NP, Van Moorsel CHM, Van Den Bosch JMM, Grutters JC. Predicting prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2010;27(2):85-95.
65. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnosis and Treatment of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Arch Bronconeumol* 2003;39(12):580-600.
66. King TE, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon- γ 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127(1):171-177.
67. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(5):531-537.
68. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim C, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):639-644.

69. Noth I, Martinez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132(2):637-650.

70. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(11):1043-1047.

71. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128(4):2393-2399.

72. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right Ventricular Systolic Pressure by Echocardiography As a Predictor of Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Med* 2008; 102: 1305-10.

73. Flaherty KR, Andrei A-, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):803-809.

74. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: Decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136(1):10-15.

75. Van den Blink B, Wijsenbeek MS, Hoogsteden HC. Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2010;23(6):515-520.
76. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156(10):684-691.
77. Ley B, Elicker BM, Hartman TE, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: CT and Risk of Death. *Radiology* 2014;273(2):570-579.
78. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40: 101–109
79. Holland AE, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(1).
80. McGrath EE, Millar AB. Hot off the breath: triple therapy for idiopathic pulmonary fibrosis--hear the PANTHER roar. *Thorax* 2012 Feb;67(2):97-98.
81. Martinez FJ, Andrade JA, Kevin J. Anstrom KJ, King TE and Raghu G. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2093-2101

82. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *The Lancet* 2011;377(9779):1760-1769.

83. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35(4):821-829.

84. Nho R.S. Alteration of Aging-Dependent MicroRNAs in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drug Dev Res* 2015;76(7):343-353.

85. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: Survival implications. *Thorax* 2003;58(2):143-148.

86. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008;246(3):935-940.

87. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: Tertiary hospital study1. *Radiology* 2008;249(1):328-337.

88. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: Relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(4):433-439.
89. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Montón C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):431-436.
90. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):488-493.
91. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-142.
92. Compte L, Macián V, Blanco M, Rodríguez M. Manual SEPAR de procedimientos. Modulo 3. In: Luzán 5, S.A. De Ediciones, editor. *Manual SEPAR de procedimientos* Madrid; 2002. p. 37-66.
93. Rodríguez-Roisín R, Agustí A, Casan P, Perpiñá M, Sánchez L, et al. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la gasometría arterial. *Gasometría arterial. Arch Bronconeumol.* 1998;34:142-53.

94. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.

95. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1428-1446

96. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(7):962-969.

97. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, Du Bois RM, Hansell DM. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: A functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1367-1375.

98. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: The value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990;84(5):365-369.

99. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005 Oct;26(4):586-593.

100. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2013;49(8):343-353.
101. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A, et al. Lavado broncoalveolar. *Arch Bronconeumol* 1997;33(10):515-526.
102. Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A, Garrard C, et al. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001;56(SUPPL. 1):i1-i21.
103. Mayo JR, Webb WR, Gould R, Stein MG, Bass I, Gamsu G, et al. High-resolution CT of the lungs: An optimal approach. *Radiology* 1987;163(2):507-510.
104. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, Du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(4):1076-1082.
105. Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PMA. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997;52(11):998-1002.

106. Hansell D, Goldin J, King Jr TE, Lynch D, Richeldi L and Wells A. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 483-96.
107. Aziz ZA, Wells AU, Hansell DM, Bain GA, Copley SJ, Desai SR, et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: Inter-observer variation. *Thorax* 2004;59(6):506-511.
108. Peris i Sanchez, R., Muñoz Gall, X., & Fernandez-Fabrellas, E.. Aplicación de un score semiquantitativo de TCAR para el control y evaluación del pronóstico de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. 2012 - ddd.uab.cat
109. Hernández Aguado I, Porta Serra M, Miralles M, García Benavides F, Bolúmar F. The quantification of variability in clinical cases. *Med Clin* 1990;95(11):424-429.
110. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29(1):111-123.
111. Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and psychological measurement* 1973.

112. Fleiss Joseph L. The Design and Analysis of Clinical Experiments. New York7 Wiley-Interscience 1986.

113. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61(11):980-985.

114. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001 Jan;17(1):122-132.

115. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary medicine* 2012;2012.

116. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.

117. CruzAA, BousquetJ, KhaltaevN. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. : World Health Organization; 2007.

118. Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol* 1999 Apr;35(4):159-166.

119. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009 Oct;64(10):863-868.

120. GEMA Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol* 2009;45(Suppl 7):2-35.

121. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186(10):975-981.

122. Terasaki Y, Akuta T, Terasaki M, Sawa T, Mori T, Okamoto T, et al. Guanine nitration in idiopathic pulmonary fibrosis and its implication for carcinogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(6):665-673.

123. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med* 2007;101(12):2534-2540.

124. Stack BH, Choo-Kang YF, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972 Sep;27(5):535-542.

125. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980 Jul;35(7):496-499.

126. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):5-8.

127. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 1987, 1993, 1995, 1997, 2001 y 2003. Datos disponibles en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/en_cuestaNacional/home.htm.

128. McCormack VA, Agudo A, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, et al. Cigar and pipe smoking and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer* 2010;127(10):2402-2411.

129. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131(3):650-656.

130. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MSJ, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):735-740.

131. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1996;9(6):832-837.

132. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991 Aug;46(8):592-595.

133. Carbone R, Balleari E, Grosso M, Montanaro F, Bottino G, Ghio R. Predictors of mortality of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12(2):97.

134. Caminati A, Harari S. IPF: New insight in diagnosis and prognosis. *Respir Med* 2010;104:S2-S10.

135. Thomeer M, Grutters JC, Wuyts WA, Willems S, Demedts MG. Clinical use of biomarkers of survival in pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2010 Jun 28;11:89-9921-11-89.

136. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(3):277-284.

137. Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):431-440.

138. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Feb;149(2 Pt 1):450-454.

139. King Jr TE, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron Jr JA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):1025-1032.

140. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):103-108.

141. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129(3):746-752.

142. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-621.

143. Corte T, Wort S, Wells A. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease* 2009;26(1):7-19.

144. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007 Oct;30(4):715-721.

145. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012;141(1):222-231.

146. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142(12_Part_1):963-967.

147. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King Jr TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(7):636-643.

148. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994;174(4):379-386.

149. Yuksel M, Ozyurtkan MO, Bostanci K, Ahiskali R, Kodalli N. Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2006;82:336-338.

150. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006 Jan;27(1):143-150.

151. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008;133(1):226-232.

152. Tabuena RP, Nagai S, Tsutsumi T, Handa T, Minoru T, Mikuniya T, et al. Cell profiles of bronchoalveolar lavage fluid as prognosticators of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia among Japanese Patients. *Respiration* 2005 Sep-Oct;72(5):490-498.

153. Stahel RA, Gilks WR, Lehmann H, Schenker T. Third international workshop on lung tumor and differentiation antigens: overview of the results of the central data analysis. *International Journal of Cancer* 1994;57(S8):6-26.

154. Chien JW, Richards TJ, Gibson KF, Zhang Y, Lindell KO, Shao L, et al. Serum lysyl oxidase-like 2 levels and idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Eur Respir J* 2014 May;43(5):1430-1438.

155. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron Jr JA, Ackerson L, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1180-1180.

156. Staples CA, Muller NL, Vedral S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 1987 Feb;162(2):377-381.

157. Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM. A Clinical, Radiographic, and Physiologic Scoring System for the Longitudinal Assessment of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis 1–3. *Am Rev Respir Dis* 1986;133(1):97-103.

158. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664.

159. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(5):543-548.

160. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1150-1157.

161. Snow M, Stein C, Fallat R. Interlaboratory variability of pulmonary function tests. *Am Rev Respir Diagn* 1983;2:43-45.

162. Kangalee K, Abboud R. Interlaboratory and intralaboratory variability in pulmonary function testing. A 13-year study using a normal biologic control. *Chest* 1992;101(1):88-92.

163. Gombert-Maitland M, Huo D, Benza RL, McLaughlin VW, Tapson VF, Barst RJ. Creation of a model comparing 6-minute

walk test to metabolic equivalent in evaluating treatment effects in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation* 2007;26(7):732-738.

164. Bernstein M, Despars J, Singh N, Avalos K, Stansbury D, Light R. Reanalysis of the 12-minute walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;105(1):163-167.

165. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(9):1231.

166. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1084-1090.

167. Walsh S, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM et al (on behalf of The UIP Observer Consort). Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for UIP pattern on CT. *Thorax* 2015 Nov 19. pii: thoraxjnl-2015-207252. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207252. [Epub ahead of print]

168. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, 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 Am J Roentgenol* 1997 Oct;169(4):977-983.

169. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, Murray S, Han MK, Kazerooni EA, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(8):832-837.

170. Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MC. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992 Aug;184(2):451-454.

171. Terriff BA, Kwan SY, Chan-Yeung MM, Muller NL. Fibrosing alveolitis: chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiology* 1992 Aug;184(2):445-449.

172. Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Quantitative CT Indexes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Relationship with Physiologic Impairment 1. *Radiology* 2003;228(2):407-414.

173. Devaraj A. Imaging: how to recognise idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 215-219.

174. Rosas IO, Yao J, Avila NA, Chow CK, Gahl WA, Gochoico BR. Automated quantification of high-resolution CT scan findings in individuals at risk for pulmonary fibrosis. *Chest* 2011;140(6):1590-1597.

175. Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS. Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *J Comput Assist Tomogr* 2011 Mar-Apr;35(2):266-271.
176. Remy-Jardin M, Campistrone P, Amara A, Mastora I, Tillie-Leblond I, Delannoy V, et al. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27(2):266-273.
177. Mayo JR, Aldrich J, Müller NL. Radiation Exposure at Chest CT: A Statement of the Fleischner Society 1. *Radiology* 2003;228(1):15-21.
178. Oda K, Ishimoto H, Yatera K, Naito K, Ogoshi T, Yamasaki K, et al. High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2014;15(1):10.
179. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005 Apr;60(4):270-273.
180. Padley SP, Adler B, Müller NL. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. *J Thorac Imaging* 1993;8(3):189-199.

09

ANEXOS

ANEXO 1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted va a ser estudiado para determinar la extensión de su enfermedad (Fibrosis Pulmonar Idiopática –FPI-) mediante cuantificación de la misma por método semicuantitativo (visual) que realizarán dos radiólogos de nuestro hospital con dedicación a la radiología torácica. Esta medida se realizará seleccionando 3 imágenes de cada pulmón de las obtenidas de la TAC de Alta Resolución que habitualmente hacemos para el control evolutivo de su enfermedad. Asimismo, esta medida se relacionará con los valores de las Pruebas Funcionales Respiratorias y la gasometría arterial, que también son pruebas rutinarias necesarias para su control, con el fin de intentar obtener factores predictores de evolución. Estas exploraciones se harán con la periodicidad habitual en este tipo de enfermedad, y siempre que su médico las considere necesarias para su mejor control.

La gasometría arterial consiste en la punción de la arteria radial (generalmente a la altura de la muñeca) para obtener sangre arterial y medir los niveles de oxígeno y dióxido de carbono. Esto permite conocer el funcionamiento de sus pulmones, junto a las Pruebas Funcionales Respiratorias. Esta punción puede ser levemente dolorosa y será realizada por el personal de enfermería de nuestro Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria, con amplia experiencia en esta técnica.

Usted va a ser atendido de la forma habitual y más conveniente para su enfermedad y por los médicos y enfermeros que habitualmente se ocupan en nuestro hospital de este tipo

de patología. Si usted no tiene inconveniente, algunos datos clínicos de su enfermedad van a ser recogidos dentro del proyecto de investigación: **“Aplicabilidad de un Score de TCAR para determinar la gravedad y el pronóstico en el momento del diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática”**.

Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos recogidos. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, en el caso de urgencia médica o por requerimiento legal.

Usted podrá revocar este permiso cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos habituales.

He comprendido las explicaciones que se me ha facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información, y en tales condiciones

Doy mi consentimiento, tras haber sido informado por el médico Dr/Dra..... para que los datos que se recojan en mi historia clínica sean utilizados para el proyecto de investigación **"Aplicabilidad de un Score de TCAR para determinar la gravedad y el pronóstico en el momento del diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática"**.

Doy mi consentimiento para que se pongan en contacto conmigo para recoger información sobre mi estado de salud.

Fdo: D/Dña (firma del paciente o familiar autorizado, nombre y apellidos)

Firma

En presencia del Dr./Dra.
(nombre y apellidos).....

Firma

En Valencia, a de de 20....

ANEXO 2

ÍNDICE DE CHARLSON (EVALUACIÓN DE LA COMORBILIDAD)

El índice de Charlson relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente. El índice asigna a cada uno de los procesos determinados un peso (puntuación de 1 a 6) en función del riesgo relativo de muerte, que se transforma en una puntuación global mediante la suma de pesos.

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

1 punto

- Infarto de miocardio
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad cerebrovascular
- Demencia
- Enfermedad respiratoria crónica
- Enfermedad del tejido conectivo
- Ulcus péptico
- Hepatopatía leve
- Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana

2 puntos

- Hemiplejia
- Insuficiencia renal crónica moderada-severa
- Diabetes con afectación de órganos diana
- Tumor sin metástasis
- Leucemia
- Linfoma

3 puntos

- Enfermedad Hepática moderada o severa

6 puntos

- Tumor Sólido con metástasis
- SIDA (no únicamente HIV positivo)

*** Definiciones:**

Infarto agudo de miocardio: Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos.

Insuficiencia cardíaca: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de mas de 6 cm. de diámetro.

Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.

Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.

Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.

Úlcera gastroduodenal: Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por ulcus (incluye hemorragia digestiva alta).

Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.

Hemiplejía: Evidencia de hemiplejía o paraplejía por cualquier causa.

Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes en diálisis o con creatinina > 3mg/dl de forma repetida.

Hepatopatía crónica leve: Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).

Hepatopatía crónica moderada/grave: Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

Diabetes: Pacientes con insulina o hipoglicemiantes orales pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta).

Diabetes con lesión órganos diana: Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.

Tumor o neoplasia sólida: Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.

Leucemia: Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.

Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldstrom y mieloma.

SIDA definido: No incluye portadores asintomáticos.

Interpretación de la puntuación:

En general, se considera **ausencia** de comorbilidad 0-1 puntos; comorbilidad **baja** 2 puntos; comorbilidad **alta** > 3 puntos.

Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años):

Puntuación Mortalidad / Año

- 0 // 12%
- 1-2 // 26%
- 3-4 // 52%
- >5 // 85%

Predicción de mortalidad en seguimientos prolongados (> 5 años):

La predicción de mortalidad **deberá corregirse con el factor edad**. Esta corrección se efectúa **añadiendo un punto al índice por cada década** existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos.

El Índice tiene como limitación que la mortalidad del SIDA en la actualidad no es la misma que cuando se publicó.



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

Aplicabilidad de un "Score de TCAR" para determinar la gravedad y el pronóstico en el momento del diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática.

Ricardo Peris i Sánchez.

Metge Especialista en Neumologia.

Facultat de Medicina i Odontologia. Universitat de València.

Any 2016.



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

- LIVE CHAT
- MEDIA
- PHOTOS
- VIDEOS
- MUSIC



- PEOPLE
- FORUMS
- MAIL
- SHOP
- BUY
- SALE

- INTERNE
- LIVE CHAT
- MEDIA
- PHOTOS
- VIDEOS

- CULTURE
- ECONOMY
- FINANCE
- BUSINESS
- MEDIA

- MUSIC
- CINEMA
- BUSINESS
- FINANCE

- SHOW BUSINESS
- NETWORK
- MUSIC
- CINEMA
- BUSINESS
- FINANCE
- WORLD NEWS