



Universitat Autònoma de Barcelona

DEPARTAMENT DE MEDICINA UAB

-TREBALL DE RECERCA-

***“APLICACIÓN DE UN SCORE
SEMIQUANTITATIVO DE TAC-AR PARA EL
CONTROL Y EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO
DE PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR
IDIOPÁTICA”***

1 de Setembre de 2010

AUTOR: RICARDO PERIS i SANCHEZ

Llicenciat en Medicina i Cirurgia.

Metge especialista en Pneumologia.

DIRECTOR: XAVIER MUÑOZ GALL

CODIRECTORA: ESTRELLA FERNANDEZ-FABRELLAS

INDICE

➤ RESUMEN	-3-
➤ INTRODUCCION	-4-
➤ MATERIAL Y METODOS	-4-
◆ Aspectos éticos	-4-
◆ Selección de pacientes y criterios de inclusión	-5-
◆ Criterios de exclusión	-5-
◆ Diseño del estudio	-5-
◆ Tamaño muestral	-5-
◆ Método	-6-
• Exploración funcional respiratoria	-6-
Fibrobroncoscopia y técnicas complementarias.....	-7-
• TCAR	-7-
- Lectura del score de TCAR	-7-
◆ Análisis estadístico	-8-
➤ RESULTADOS	-10-
◆ Características demográficas	-10-
◆ Características del LBA	-10-
◆ Resultados anatomopatológicos	-10-
◆ Pruebas Funcionales Respiratorias	-11-
◆ Resultados de la TCAR	-11-
◆ Correlación de scores con PFR	-11-
◆ Correlación del score con la celularidad del LBA	-11-
◆ Exitus	-12-
◆ Tablas y figuras	-12-
➤ DISCUSION	-16-
➤ BIBLIOGRAFIA	-21-
➤ ANEXO 1	-25-

RESUMEN

Introducción: La TCAR es una exploración de primer orden en el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sin embargo no se utiliza para ponderar la gravedad. Bajo la hipótesis de que cuantificar la extensión de FPI en TCAR sería muy útil para establecer la gravedad al diagnóstico y monitorizar su evolución, nos propusimos evaluar la utilidad de un score semicuantitativo de FPI en TCAR en relación con parámetros funcionales habitualmente empleados para establecer la gravedad y monitorizar la evolución del proceso fibrótico.

Pacientes y Método: Estudio prospectivo incluyendo 36 pacientes consecutivos diagnosticados de FPI. Mediante un score semicuantitativo se puntuó cada uno de los patrones de FPI en TCAR (Score del patrón): reticular, vidrio, distorsión y panal; el sumatorio de todos constituyó el Score Total de Fibrosis para cada paciente. Estudiamos su relación con parámetros funcionales y celularidad del LBA y se analizaron las diferencias en los pacientes que fallecieron.

Resultados: Se encontró una correlación significativa entre el score de panal y %DLCO ($r = -0.48$, $p = 0.004$) y el score total de fibrosis con %FEV1 ($r = -0.41$, $p = 0.01$), %DLCO ($r = -0.41$, $p = 0.01$) y %TLC ($r = -0.36$, $p = 0.03$). En la prueba de 6 minutos marcha (6MWT), la SaO₂ final se correlacionó con el score total ($r = -0.48$, $p = 0.04$). DA-aO₂ también tuvo correlación con el score de panal ($r = 0.43$, $p = 0.01$) y el de fibrosis ($r = 0.48$, $p = 0.005$). Los fallecidos tenían mayor score de fibrosis y tendencia a mayor neutrofilia en el LBA ($p = 0.059$).

Conclusiones: un score semicuantitativo de TCAR es útil para valorar la gravedad inicial y prever la evolución de la FPI.

Palabras clave: TCAR, FPI, score semicuantitativo, gravedad, evolución.

INTRODUCCION

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad de etiología desconocida, pronóstico fatal y sin tratamiento efectivo hasta el momento, con excepción del trasplante pulmonar al que pocos pacientes tienen acceso. Actualmente están claramente establecidos los criterios diagnósticos, con o sin muestra histológica, en los que la Tomografía Computerizada de Alta Resolución (TCAR) tiene un papel preponderante (1). De la misma manera, están claramente definidos los criterios funcionales utilizados para evaluar progresión, estabilidad o mejoría de la enfermedad. Estas dos exploraciones, TCAR y Pruebas de Función Respiratoria (PFR), son herramientas imprescindibles para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la FPI; sin embargo, en la práctica clínica habitual los informes de TCAR suelen limitarse a la descripción y localización de patrones radiológicos sin aportar información sobre la extensión (cuantificada) de los hallazgos descritos. Por otra parte, algunos estudios han demostrado la correlación entre PFR y la extensión de hallazgos de FPI en TCAR, identificando factores de mal pronóstico o mortalidad precoz utilizando ambos procedimientos (2, 3).

Nuestra hipótesis es que cuantificar la extensión de los hallazgos de TCAR característicos de FPI harían de esta técnica radiológica, ya de por sí una herramienta de primera magnitud en el diagnóstico, un apoyo fundamental tanto para establecer la gravedad inicial de la FPI como para monitorizar su progresión. Así, nuestro objetivo ha sido evaluar la utilidad un score semicuantitativo de extensión de FPI en TCAR (4) rediseñado para adaptarlo a nuestro medio, y establecer su posible relación con los parámetros de función pulmonar, test de la marcha de los 6 minutos (6MWT) y gasometría arterial, así como con los hallazgos de broncoscopia, especialmente las características del lavado broncoalveolar (LBA), realizados en una serie de pacientes en el momento de establecer el diagnóstico de FPI.

MATERIAL Y METODOS

ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y autorizado correspondientemente por

el responsable del Centro (Director Gerente). Los derechos de los pacientes estarán en todo momento protegidos por la declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (Anexo 1).

SELECCIÓN DE PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes consecutivos con diagnóstico de FPI realizado mediante criterios clínico-radiológicos-funcionales (1) o biopsia pulmonar quirúrgica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Comorbilidad grave de cualquier origen que haga prever un desenlace fatal a corto-medio plazo no relacionado con la FPI.
- Comorbilidad grave de cualquier origen que imposibilite la realización de cualquier procedimiento contemplado en el estudio.
- Incapacidad del paciente para realizar TCAR y/o PFR.
- TCAR y/o PFR hechas con más de 1 mes de diferencia entre ambas pruebas.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio prospectivo longitudinal incluyendo pacientes consecutivos remitidos a nuestra consulta monográfica de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) que son diagnosticados de FPI mediante biopsia pulmonar y/o criterios clínico-radiológicos aceptados (1). Se incluyen pacientes durante 3 años consecutivos (2006-2009) realizando análisis de los hallazgos obtenidos en el momento del diagnóstico.

TAMAÑO MUESTRAL:

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, considerando un riesgo alfa de 0.050 y un riesgo beta de 0.10 con una estimación de pérdidas del 10%, teniendo en cuenta la prevalencia documentada de FPI (5). El número de sujetos necesario para completar el estudio fue 24.

MÉTODO:

Exploración funcional respiratoria: A todos los pacientes se les realizó espirometría con test broncodilatador, volúmenes pulmonares estáticos y DLCO, test de 6 minutos marcha y gasometría arterial basal, siempre por el mismo enfermero especializado, siguiendo las recomendaciones SEPAR sobre estos procedimientos (6-9).

Todas las exploraciones funcionales fueron realizadas en el Laboratorio de Exploración Funcional del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia: espirometría forzada y DLCO con equipo V-MAX Spectra 22®, los volúmenes estáticos con equipo V.Max Encore 20® en cabina Autobox VS62J®, ambos de Sensor Medics. La gasometría arterial se realizó con el enfermo en reposo (sedestación) 10 minutos antes de la punción y analizada en el equipo ABL 520 de Radiometer (8). El 6MWT se realizó en pasillo llano de 30 metros de longitud y poco transitado siguiendo la metodología descritas en Recomendaciones SEPAR (9).

Fibrobroncoscopia y técnicas complementarias: Para la realización de fibrobroncoscopia flexible (FB) con lavado broncoalveolar (LBA) y biopsias transbronquiales (BTB) se utilizó el broncoscopio Pentax® EB-1570K 2.0. Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo neumólogo, con más de 10 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 (10). Posteriormente durante el procedimiento se instilaron dosis de 1 ml de lidocaína al 2% en solución, sin sobrepasar en ningún caso las dosis recomendadas (10).

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, citológico con recuento porcentual de celularidad como para 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 (10). Siempre que fue posible, se obtuvieron al menos 4 muestras de BTB ciegas realizadas preferentemente a nivel de lóbulos inferiores, en las zonas con menor panalización localizadas previamente por TCAR (11).

TCAR: Se utilizó en todos los pacientes un equipo General Electric Light Speed VCT de 64 detectores. 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 es el de alta resolución espacial (hueso). Las ventanas para visualizar el parénquima pulmonar fueron de 1500 (width) de amplitud y nivel (level) -600 HU (12).

Se definieron previamente las características para cada patrón radiológico identificable en la FPI (13) para mejorar su identificación por cada uno de los radiólogos lectores y mejorar así la concordancia entre sus evaluaciones (14):

- a) Honey-comb (panal): Espacios aéreos quísticos, desde varios mm hasta 1 cm de tamaño, con paredes densas bien definidas, situados en zonas subpleurales
- b) Vidrio deslustrado: Incremento de la atenuación del pulmón (como bruma) que permite ver a su través los vasos subyacentes
- c) Reticular: Líneas irregulares intralobulares entrecruzadas al azar y separadas por pocos milímetros
- d) Distorsión de la arquitectura pulmonar: Desplazamiento anormal de bronquios, vasos pulmonares, cisuras interlobares o septos interlobulares

Lectura del score de TCAR:

La TCAR fue leída por dos radiólogos independientes de acuerdo con el siguiente protocolo: se seleccionaron 3 cortes de cada TCAR (Figura 1) que permiten evaluar 6 zonas (3 del pulmón derecho y 3 del izquierdo)

- corte superior: a nivel de carina traqueal
- corte inferior: punto más elevado del hemidiafragma derecho
- corte medio: a mitad entre los anteriores



Figura 1. Cortes de lectura de la TCAR

Cada corte es dividido 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 segundo trazado perpendicular a esta línea horizontal, deja un área evaluable del 25% de cada pulmón. Cada 25% se subdividió en 5 partes, lo que supone un área del 5% en cada una de ellas. En cada corte y en cada pulmón, se identificó la presencia o ausencia de los patrones radiológicos descritos asignándoles la siguiente puntuación: 0 (patrón ausente), 1 (patrón ocupa $\leq 10\%$ de extensión en cada corte evaluado), 2 (11-20%), 3 (21-30%), 4 (31-40%), 5 (41-50%) and 6 ($>50\%$) (Figura 2). El sumatorio de puntuaciones de cada patrón en cada corte de TCAR lo definimos como SCORE DEL PATRON; el patrón con score más elevado lo definimos como PATRON PREDOMINANTE. La suma de todas las puntuaciones obtenidas en la TCAR de un mismo paciente fue el SCORE TOTAL.

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 $CPI = 91.0 - (0.65 \times \%DLCO) - (0.53 \times \% FVC) + (0.34 \times \%FEV1)$ (15). 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 ocasionalmente en la fibrosis pulmonar (1,16-18).

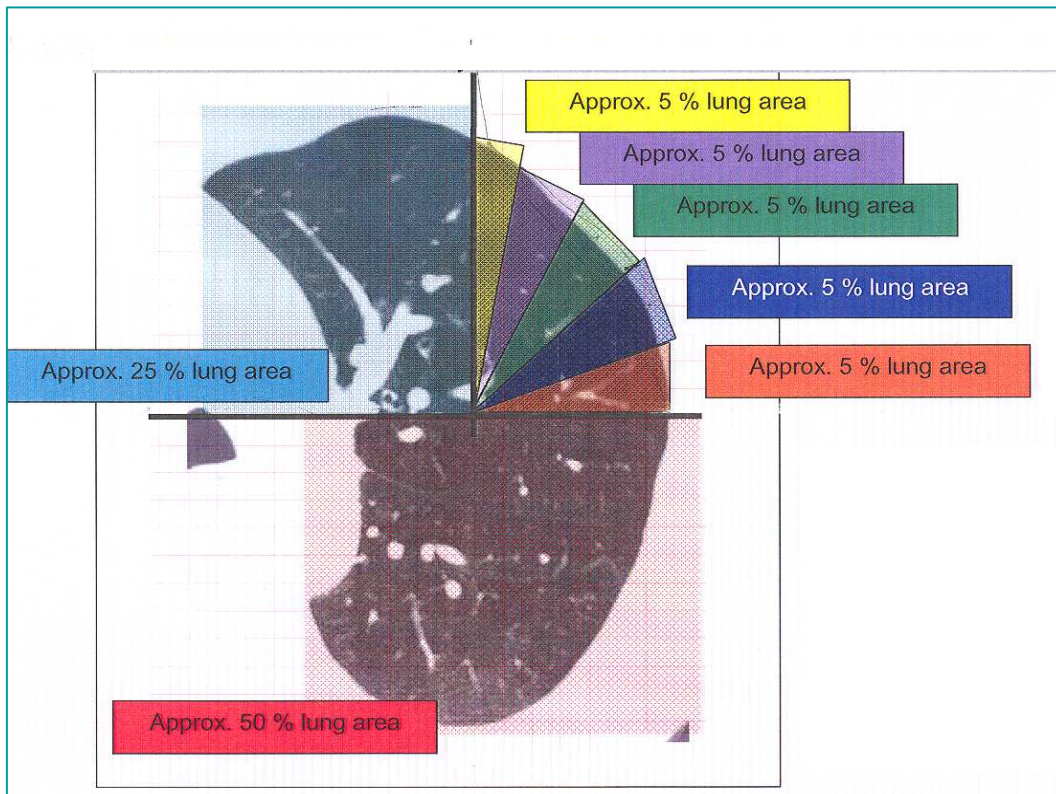


Figura 2. Cuantificación de cada corte de TCAR

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos fueron tabulados y analizados en base de datos diseñada al efecto en el programa estadístico SPSS 12.0 (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 utilizaron test no paramétricos si las variables no seguían una distribución normal, en cuyo caso los datos se expresaron como mediana y rango intercuartil. 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 evaluó la concordancia de puntuación entre los dos radiólogos lectores mediante la correlación de Pearson. El nivel de significación para todos los análisis estadísticos fue de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se han estudiado 51 pacientes con FPI, de los cuales finalmente 36 fueron incluidos por cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los motivos de exclusión fueron: negativa del paciente a participar, imposibilidad de realizar FB o intolerancia al LBA, incapacidad de mantener la posición de decúbito supino para realizar TCAR o incumplimiento de los plazos temporales entre exploraciones establecidos en el diseño del estudio.

Características demográficas

Los 36 pacientes tenían una edad media 70.8 ± 9.4 años, siendo el 66.7% hombres. El 50% de los pacientes eran fumadores, 11.1% de ellos activos y 38.9% exfumadores. Hasta el momento, han fallecido 13 pacientes (36.1%) (Tabla 1).

Los 15 pacientes que fueron excluidos tenían una edad media de 76 ± 6.3 años, siendo el 46.7% hombres, de los cuales fallecieron 4 (26.7%), sin diferencias significativas con la población incluida en el estudio ($p > 0.05$).

Características del LBA

Considerando la celularidad normal del LBA constituida por macrófagos 80-90%, linfocitos 5-15%, neutrófilos <1%, eosinófilos <1%, mastocitos <1% (19), se obtuvo un recuento celular normal en 8 pacientes (22.2%), en 9 (25%) fue neutrofílico (>5% neutrófilos), en 1 (4.3%) linfocítico (>20% linfocitos) y en 5 (13.9%) mixto (neutrofílico y linfocitario), no siendo evaluable en 13 pacientes. (Tabla 2).

Resultados anatomopatológicos

Todos los pacientes fueron sometidos a FB aunque solo se pudo realizar BTB en 21 de ellos (58.3%) cuyos resultados fueron compatibles con Neumonía Intersticial Usual (NIU) en 2, mostrando el resto un patrón inflamatorio inespecífico o hallazgos de parénquima pulmonar normal. Se obtuvo el diagnóstico por biopsia pulmonar quirúrgica en 6 pacientes de los 36 recogidos (16.7%), todos ellos con características típicas de NIU. El resto de los pacientes fueron diagnosticados por criterios clínico-radiológicos una vez descartadas otras posibles causas de EPID.

Pruebas Funcionales Respiratorias

Las características funcionales de la cohorte mostraron pacientes con restricción leve, FVC $79,6 \pm 11,6$ (44-96%) y FEV1/FVC% $79,8 \pm 6,5$ (61-92%), con una disminución moderada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO $52,9 \pm 13,6$ (18-84%)) (Tabla 2).

Se realizó 6MWT con una distancia media recorrida de 442 ± 70.8 m, SaO₂ inicial de $95 \pm 2.6\%$ y final de $84.8 \pm 8.79\%$, siendo la desaturación media del 6MWT (diferencia entre la SaO₂ inicial y final) de $10.4 \pm 7.2\%$. La DAaO₂ media fue de 26 ± 11 mmHg; un 60% de los pacientes tenían hipoxemia (PO₂ = 75.9 ± 11.2 mmHg) y un 10% de ellos en rango de insuficiencia respiratoria en el momento del diagnóstico (PO₂ = 51.2 ± 8 mmHg).

Resultados de la TCAR

El patrón predominante fue el reticular en 77.3% de los pacientes y en el 22.7% restante el patrón en panal.

La correlación entre las puntuaciones individuales de ambos radiólogos lectores para el score total de fibrosis fue 0.60 (p=ns).

Correlación de scores con PFR

Observamos una correlación significativa entre el score de panal y %DLCO (r= -0.48, p=0.004) así como del score total de fibrosis con %FEV1 (r= -0.41, p=0.01), %DLCO (r= -0.41, p=0.01) y %TLC (r= -0.36, p=0.03) .

En el 6MWT encontramos una correlación significativa con el score total de fibrosis y la SaO₂ final (r= -0.48, p=0.04), sin embargo no la hubo con la distancia recorrida, SaO₂ inicial ni la desaturación tras la marcha. DA-aO₂ también mostró una correlación significativa con el score de panal (r= 0.43, p=0.01) y con el score total (r= 0.48, p=0.005) (Figura 3).

Para obviar la influencia del enfisema, se calculó el CPI en cada uno de los casos, que mostró correlación con el score total de fibrosis (r= 0.34, p=0.049).

Correlación del score con la celularidad del LBA

Únicamente encontramos una correlación significativa entre el score del patrón reticular y el porcentaje de eosinófilos (r = -0,77; p=0,02).

Exitus

Un total de trece pacientes (36,1%) fueron Exitus durante el periodo del estudio (supervivencia de 30 ± 4 meses), 7 de los cuales (53,8%) mostraron un patrón predominante de retículo en la TCAR y 6 (46,2%) el de panal. Los pacientes fallecidos tuvieron mayor deterioro funcional en el momento del diagnóstico así como mayor score de panal, score de fibrosis total y CPI. También se detectó una tendencia a la neutrofilia del LBA (Tablas 3 y 4).

Tablas y figuras

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

Hombres	24 (66.7)
Mujeres	12 (33.3)
Edad* (años)	$70.8 \pm 9,48$
Tabaquismo	
Nunca	18 (50)
Activo	4 (11.1)
Exfumador	14 (38.9)
Exitus	13 (36.1)

Abreviaturas: Valores expresados en valor absoluto y (%). *Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 2. Características funcionales, 6MWT, gasométricas y del LBA

FVC (%)	79,6 ± 11,6
FEV1(%)	84,8 ±13,4
FEV1/FVC(%)	79,8 ± 6,5
DLCO (%)	52,9 ± 13,6
KCO (%)	80,6 ± 23,5
TLC (%)	74,1± 15,4
6MWT	
Distancia (m)	379,66 ± 115
SaO2 inicial (%)	94,60 ±2,97
SaO2 final (%)	87,10 ± 6,90
Desaturación (SaO2 inicial – SaO2 final) (%)	7,60 ± 5,4
PaO2 (mmHg)	75,9 ± 11,2
PaCO2 (mmHg)	38,4 ± 4,1
DAaO2 (mmHg)	26,6 ±16,49
LBA *	
Linfocítico	1 (4.3)
Neutrofílico	9 (39.1)
Mixto	5 (21.7)
Normal	8 (34.8)
LBA**	
Macrófagos	76,3 ± 26,4
Linfócitos	6,9 ± 6,4
Neutrófilos	15,1 ± 20,4
Eosinófilos	9,5 ± 10,4

Abreviaturas: 6MWT (6 Minutes Walk Test); FVC (forced vital capacity); FEV1 (forced expired forced in one second); FEV1/FVC (ratio forced expired forced in one second and forced vital capacity); TLC (Total Lung Capacity); DLCO (diffusing capacity of carbon monoxide); KCO (carbon monoxide transfer coefficient); PaO2 (Presión arterial de oxígeno); PaCO2 (Presión arterial de dióxido de carbono); DAaO2 (diferencia alveoloarterial de oxígeno). Valores expresados como media y desviación estándar. *Valor absoluto y (%) ** Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 3. Diferencias en PFR entre Exitus y pacientes vivos

	Exitus (n=13)	No exitus (n=23)	p
FEV1%	77 ± 7,5	88,9 ±14,1	0,01
FVC%	72,2 ± 9,3	83,5 ±11,1	0,005
FEV1/FVC%	82,3 ± 5,8	78,5 ± 6,6	ns
DLCO%	41,2 ± 16,4	58,5 ±13,3	0,003
KCO%	67,9 ± 25.2	86,1 ± 20,9	0,03
TLC%	65,1 ± 11,5	78,5 ± 15,3	0,01
CPI	52,1 ± 11,6	38,9 ± 10,1	0,002
6MWT (m)	409 ± 58	373,8 ± 124,3	ns
Desaturación 6MWT (%)	13,6 ± 5,5	6,47 ± 4,6	0,03
DAaO2 (mmHg)	45,7 ± 17	22,3 ± 13,4	0,01
SaO2 inicial (%)	94 ± 0,1	94,8 ± 3,2	ns
SaO2 final (%)	80,3 ± 5,5	88,5 ± 6,4	0.058

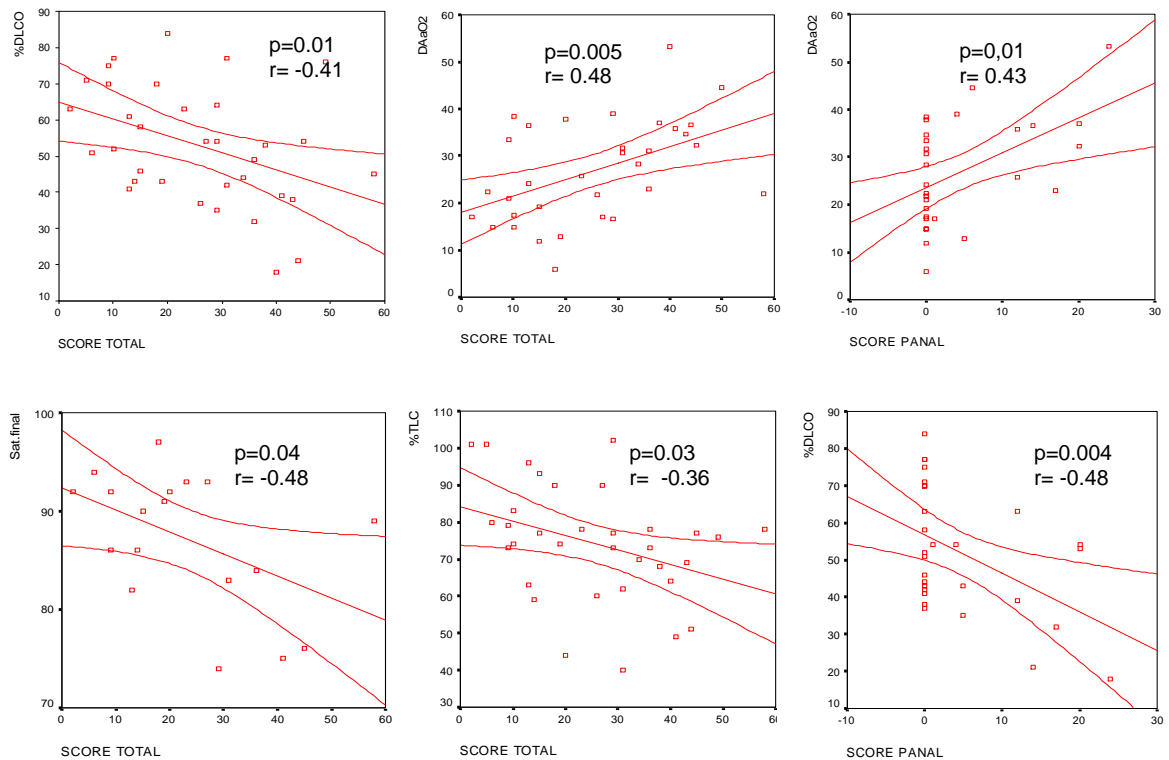
Abreviaturas: FVC (forced vital capacity); FEV1 (forced expired volume in one second); FEV1/FVC (ratio forced expired volume in one second and forced vital capacity); TLC (Total Lung Capacity); DLCO (diffusing capacity of carbon monoxide); KCO (carbon monoxide transfer coefficient); CPI (composite physiologic index) SaO2 (saturación de oxígeno). 6MWT: six minutes walking test. DAaO2: Diferencia alveoloarterial de Oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio; m: metros; Valores expresados como media y desviación estándar.

Tabla 4. Diferencias en TCAR y LBA entre Exitus y pacientes vivos

	Exitus	No exitus	Valor de p
Score RETICULO	14,9 ± 9,1	13,1 ± 6,1	ns
Score PANAL	12,0 ± 12,6	4,3 ± 6,9	0,02
Score VIDRIO	0,69 ± 2,2	0,96 ± 3,1	ns
Score DISTORSION	5,0 ± 3,4	3,5 ± 5,5	ns
Score TOTAL	32,6 ± 12,8	21,8 ± 21,8	0,03
LBA Normal*	1 (11,1)	7 (50)	ns
LBA Linfocitario*	1 (11,1)	0 (0)	ns
LBA Neutrófilico*	6 (66,7)	3 (21,4)	0,056
LBA Mixto*	1 (11,1)	4 (28,6)	ns

Abreviaturas: ns=no significativo. *Valor absoluto y (%) (Sólo 23 pacientes con LBA evaluable). Valores expresados como media y desviación estándar.

Figura 3. Correlación entre Scores de Panal y Total con parámetros de PFR



Abreviaturas: TLC (Total Lung Capacity); DLCO (diffusing capacity of carbon monoxide); DAaO2 (diferencia alveoloarterial de oxígeno); SaO2 (saturación de oxígeno). p =nivel de significación r =coeficiente de correlación.

DISCUSION

Nuestros hallazgos indican que: 1) es posible realizar un sencillo score semicuantitativo de la extensión de la FPI en la TCAR en el momento del diagnóstico; 2) 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 mejor definen la gravedad de la afectación (%DLCO, DAaO₂ y desaturación en 6MWT), y 3) que los pacientes fallecidos mostraban mayor score de fibrosis, es decir, una mayor extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico así como un recuento celular del LBA con tendencia ser más neutrofílico.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la extensión de la FPI mediante un score semicuantitativo de TCAR en pacientes con FPI como herramienta de valoración de gravedad así como su posible papel en el pronóstico en función de su correlación con los parámetros funcionales, hasta ahora los únicos utilizados para determinar la estabilidad, mejoría o progresión de la FPI (5).

La concordancia entre nuestros radiólogos lectores de TCAR ha sido buena. 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 los hallazgos de TCAR y la puntuación a asignar en cada caso, como se ha hecho en este estudio, mejora considerablemente la concordancia entre ellos, siendo posible llevarlo a la práctica en cualquier nivel asistencial (3).

Nuestros resultados, en línea con otros trabajos publicados (2,3,20-23) indican que el score semicuantitativo puede ayudar a establecer la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico, ya que la extensión de la FPI así evaluada muestra una buena correlación con %DLCO, hasta ahora principal parámetro junto con %FVC y la DAaO₂ para monitorizar la gravedad y evolución de la enfermedad (1,24-26).

La buena correlación del score de panal, patrón que mejor define la FPI desde el punto de vista del diagnóstico radiológico, con %DLCO ya se había reportado en otras series (23,26,27) pero no se había cuantificado su extensión como valoración de la gravedad de los pacientes de la misma manera que utilizamos actualmente las PFR. Lo que más preocupa al clínico a la hora de evaluar un paciente con FPI no es sólo conocer las alteraciones radiológicas sino obtener información más detallada que permita una aproximación a la extensión y gravedad del proceso fibrótico pulmonar. El estudio de Xaubet et al (2) ya puso de relieve que la utilidad de un score semicuantitativo de TCAR en el momento del diagnóstico de la FPI radica en que es fácil de llevar a cabo y tiene muy buena correlación con los resultados funcionales. Sin embargo, en ese estudio sólo se tuvieron en cuenta dos patrones, el de vidrio deslustrado, por definición escasamente relevante en la TCAR de FPI, y el de panalización. Lo mismo sucede en otros trabajos que se limitaron a algunos patrones de la TCAR sin evaluar la extensión real de toda la afectación radiológica atribuible a esta EPID (27,28). De esta forma, en nuestra opinión, sus resultados infravaloran la extensión real de la FPI al obviar el resto de alteraciones radiológicas de la enfermedad. Por el contrario, en nuestro estudio, el sumatorio en un score total de los cuatro patrones radiológicos que es posible encontrar en la FPI aporta información más completa de la afectación real de la enfermedad, relacionándose además con parámetros funcionales, gasométricos y de ejercicio físico que reflejan la gravedad de la misma.

Aún podríamos añadir que nuestros resultados aportan más información ya que tuvimos en cuenta el enfisema como factor de confusión calculando el CPI en cada paciente, que también mostró una buena correlación con el score total de fibrosis. Este parámetro, que aglutina extensión y gravedad de la enfermedad al relacionar datos funcionales con morfológicos, demostró ser válido para determinar la gravedad de la FPI y se relacionó con la mortalidad (13), tal como sucede en nuestra serie.

Best et al (29) 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 computerizados derivados del análisis de la forma del histograma de frecuencia de los cortes ultrafinos de la TCAR (30). Estos parámetros son Skewness (asimetría de la curva del histograma), Kurtosis (pico de la curva) y la atenuación media pulmonar (MLA, siglas en inglés). 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, que sí demostró ser un fuerte predictor independiente de mortalidad a corto plazo (27). Por otra parte, los continuos avances en las técnicas de imagen hacen que los distintos modelos de scanners utilizados varíen su capacidad de computerizar los parámetros del histograma en función del software utilizado, lo que imposibilita de momento el uso generalizado de este tipo de scores cuantitativos. Aunque la aparición en el mercado de los scanners multidetector va a facilitar la adquisición de imágenes cada vez más precisas y con una exactitud casi anatómica (31,32), 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 (33), lo que todavía hace de la TCAR el método más seguro. Es muy probable que en un futuro este obstáculo se pueda superar pero todavía quedaría el reto de disponer de scanner multidetector en todos los centros, a nuestro entender algo todavía muy poco probable a medio plazo, mientras que la TCAR es ya una prueba de imagen ampliamente disponible.

Los test de esfuerzo máximo son otra de las herramientas útiles para determinar la gravedad inicial de la FPI y, sobre todo, el control evolutivo y pronóstico de la enfermedad (34). Las pruebas de ejercicio físico, especialmente la de 6MWT, es actualmente la más aceptada por su excelente valoración del pronóstico, pero todavía no está claramente definido qué parámetros de los obtenidos en ella son los que mejor reflejan la situación de los pacientes con FPI. En nuestro caso, el hecho de que la SaO₂ final se correlacione con el score total de fibrosis viene a coincidir con los datos publicados por otros autores que identifican la SaO₂ ≤ 88% durante o al final del ejercicio del 6MWT como mayor predictor de mortalidad (35,36) lo que resalta la validez de nuestros resultados.

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 o complicaciones infecciosas (1). En nuestra serie es reseñable la importante correlación entre el porcentaje de eosinófilos en LBA y el score de retículo, aunque no hay ninguna referencia previa sobre este hallazgo; este resultado debería ser contrastado con estudios posteriores. Ha habido algunos trabajos como el de Ohshimo et al (37) evaluando 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. 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 (38,39). En nuestra serie, el LBA neutrofílico mostró una clara tendencia a ser más frecuente entre los fallecidos, pero sin duda lo más relevante es que en estos pacientes la extensión de la FPI en el momento del diagnóstico era significativamente mayor que en los supervivientes, como lo demuestra una mayor puntuación en el score total de fibrosis, sobre todo a expensas de una mayor extensión del patrón en panal (Tabla 4). 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 et al (22), que evaluaron también scores de extensión de patrones de TCAR encontrando que las bronquiectasias de tracción (patrón de distorsión) y el score total de fibrosis eran predictores de mortalidad. En nuestro caso, este no era el propósito del estudio por lo que no se ha realizado análisis multivariante para identificar factores relacionados con el exitus.

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 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 por parte de los pacientes, a la realización de este procedimiento. 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 (40) por lo que consideramos que esta circunstancia no debería suponer un sesgo importante para nuestros resultados.

En conclusión, un score semicuantitativo de TCAR que pondere la extensión de la FPI es una herramienta muy útil en la valoración de la gravedad inicial de estos pacientes. Además, en ocasiones podría ser la única prueba evaluable en los estadios más avanzados de la enfermedad, cuando existe ya una importante restricción funcional. En cualquier caso, sería conveniente realizar más estudios con mayor número de casos y seguimiento a largo plazo para asegurar de manera fehaciente la utilidad de cuantificar la extensión de la FPI en la valoración pronóstica y evolución de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Internacional multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-04.
2. 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: 431-36
3. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown K, et al. High resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488-93
4. 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* 1997; 169(4):977-83.
5. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez E, et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Trasplante de SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003;39(12):580-600.
6. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-42.
7. Compte L, Macián V, Blanco M, Rodríguez M. Volúmenes pulmonares. In: *Manual SEPAR de procedimientos. Modulo 3. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones; 2002. p. 37-66*
8. 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.
9. Rabinovich RA, Vilaró J, Roca J. Evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. Prueba de marcha de 6 minutos. *Arch Bronconeumol* 2004;40(2):80-85

10. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A, et al. Normativa SEPAR: lavado broncoalveolar. *Arch Bronconeumol* 1997;33:515-26.
11. 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.
12. 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):507-10.
13. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Culliman P, Black CM, and du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis* 1993; 148:1076–82.
14. 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;59:506–511.
15. Wells AU, Desai S, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, Colby TV, Du Bois R, and Hansell DM. A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 962–69.
16. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and correlation based on extent of disease on thin section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1367–75.
17. 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;84:365–366.
18. Docherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997;52:998–1002.
19. P. Spagnolo, L. Richeldi, Raghu G. The role of bronchoalveolar lavage cellular analysis in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Mon* 2009;46:36–46
20. Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis. A practical approach for diagnosis and management. *Chest* 2000; 118(3):788-94

21. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Muller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia. *Chest* 2003;124:1215-23
22. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 (177): 433-39.
23. Mura M, Ferretti A, Ferro O, Zompatori M, Cavalli A, Schiavina M, et al. Functional predictors of exertional dyspnea, 6-min walking distance and HRTC fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2006; 73:495-02.
24. 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: 103–08.
25. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, DoLee 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;171:639–44.
26. 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;168:531–37.
27. Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, and Han MC. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992;184:451–54.
28. Terrif, B. A., S. Y. Kwan, M. M. Chan-Yeung, and N. L. Müller. Fibrosing alveolitis: chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiology* 1992;184:445–449.
29. Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK and Lynch D. Quantitative CT indexes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology* 2003;228:407-14.
30. Best AC, Jiangfeng M, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic test, quantitative CT indexes and CT visual scores as predictor of mortality. *Radiology* 2008;246 (3): 935-40
31. Johkoh T, Muller NL, Nakamura H. Multidetector spiral high-resolution computed tomography of the lungs: distribution of findings on coronal image reconstructions. *J Thorac Imaging* 2002; 17:291-305.

32. Remy-Jardin M, Campistron 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: 266-73.
33. Mayo JR, Aldrich J, Muller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003; 228: 15-21.
34. Keogh BA, Crystal RG. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* 1980; 78: 856-65.
35. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Colby T.V., Travis W.T., Toews G.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk-test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:803-09
36. Eaton T, Young P, Milne D, and Wells AU. Six-minute-walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1150-7.
37. 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;179:1043–47.
38. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008;133:226–32.
39. 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;72:490–98
40. Padley SP, Adler B, Miller RR. High-Resolution computed tomography of the chest: current indications. *J Thorac Imaging* 1993;8:189-99.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (Anexo 1)

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: “APLICACIÓN DE UN SCORE SEMICUANTITATIVO DE TCAR PARA EL CONTROL Y EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON 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 “UTILIDAD DE UN SCORE SEMICUANTITATIVO DE TCAR EN EL CONTROL Y EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON 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....