

Supervivencia de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática diagnosticados por biopsia quirúrgica de pulmón: experiencia del Instituto Nacional del Tórax

MAURICIO SALINAS, MATÍAS FLORENZANO, EDUARDO SABBAGH, MANUEL MENESES, CRISTINA FERNÁNDEZ, ALFREDO JALILIE, JUAN CARLOS RODRÍGUEZ, GABRIEL CAVADA^a, ÁLVARO UNDURRAGA

Survival of patients with biopsy-proven idiopathic pulmonary fibrosis: Chilean National Thorax Institute experience

Background: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is the most prevalent of all interstitial lung diseases. The usual underlying pathological picture is an interstitial pneumonia (UIP). **Aim:** To describe the evolution of a Chilean cohort of patients with IPF. **Material and Methods:** Patients with the disease were identified at the pathology registry of National Institute of Thoracic Diseases, Santiago, Chile. Patients were included if they had surgical biopsy of UIP and compatible clinical and radiological characteristics. The medical records of included patients were reviewed, recording clinical information and lung function test results. Survival was analyzed obtaining death records from the Chilean National Identification Service. **Results:** Data from 142 patients with a mean age of 58 years (42% men), were analyzed. Mean initial lung function showed a forced vital capacity (FVC) of 73%, carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) of 57% and a distance covered in 6-minute walk (6MWT) of 95% of expected normal values. The median survival was 80 months. Predictors of survival were a DLCO of less than 40% and an oxygen saturation at the end of the 6MWT of less than 89%. **Conclusions:** Survival in this group of patients was higher than the figures reported elsewhere. DLCO and the fall of oxygen saturation after walking were predictors of mortality, as previously described in other populations.

(Rev Med Chile 2014; 142: 9-15)

Key words: Disease progression; Idiopathic pulmonary fibrosis; Survival analysis.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad de relativamente baja prevalencia. A pesar que no hay datos en el país, sabemos que esta enfermedad aumenta con la edad y por lo tanto, el cambio de la situación epidemiológica ocurrida en Chile en los últimos 20 años, explica que pacientes con FPI se vean con

más frecuencia hoy, en casi todos los servicios de medicina de los hospitales chilenos.

La prevalencia reportada de la enfermedad es variable, entre 14 y 42 casos por 100.000 habitantes¹. Se conoce que es más frecuente en el sexo masculino y se presenta a una edad media de 66 años². La enfermedad se inicia en forma caracte-

Instituto Nacional del Tórax.
^aPhD Estadística.

Recibido el 4 octubre de 2012,
aceptado el 13 de diciembre de
2013.

Correspondencia a:
Dr. Álvaro Undurraga Pereira.
Roberto del Río 1918, Santiago,
Chile.
Teléfono: 9-8223434.
alvaroundurragap@yahoo.com

rística con tos persistente después de un episodio que generalmente es considerado una bronquitis banal o una "neumonitis". El paciente consulta después de varios meses de persistencia de la tos o por aparición de disnea que en un comienzo es de grandes esfuerzos. El examen físico tiene pocos aportes al diagnóstico de la FPI. Las crepitaciones pulmonares bilaterales son muy frecuentes, sobre 90% de los casos, y el hipocratismo digital, señal de enfermedad avanzada, aparece en 20% de los casos. Es indispensable la tomografía computada de alta resolución para el diagnóstico y de hecho en alrededor de 50% de los casos las imágenes son tan características que no es necesario otro examen adicional¹. En el resto de los casos es necesaria la biopsia por videotoroscopia para precisar el diagnóstico. Sin embargo, no en todos los casos está indicado este procedimiento y es necesario el análisis caso a caso. El diagnóstico entonces es clínico, radiológico e histopatológico y es precisamente esta aproximación la que utilizamos en nuestro centro desde hace muchos años, como ha sido la recomendación internacional¹.

La sobrevida de la enfermedad es muy pobre. Tiene un curso vital heterogéneo con una sobrevida media de 2,5 a 3,5 años desde el diagnóstico. Sin embargo, se han descrito fenotipos clínicos con diferentes comorbilidades y sobrevidas. Se ha comunicado peor pronóstico en pacientes mayores de 70 años, con historia tabáquica, bajo índice de masa corporal, compromiso fisiológico severo, gran extensión de compromiso radiológico e hipertensión pulmonar.

El objetivo de este trabajo fue describir una cohorte de pacientes con biopsia pulmonar abierta con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática y validar predictores de supervivencia para este grupo, previamente reportados en la literatura internacional, que no han sido estudiados en población sudamericana.

Método

Diseño y selección de pacientes

El estudio corresponde a un diseño de cohorte retrospectiva.

El listado de pacientes fue obtenido de los registros de la Unidad de Anatomía Patológica del Instituto entre los años 1994 y 2008, considerando todas las biopsias con diagnóstico de neumonía

intersticial usual (UIP). Los registros de los pacientes fueron obtenidos del archivo y revisados por los investigadores, registrando información demográfica, clínica y de función pulmonar.

Los requisitos para ser incluido en el estudio eran:

- Biopsia de pulmón quirúrgica (no transbronquial) diagnóstica de neumonía intersticial usual. Las indicaciones de biopsia quirúrgica se realizan en reunión semanal multidisciplinaria (clínico-radiológico-histopatológico) de acuerdo a los siguientes criterios:
 - Enfermedad pulmonar difusa con tomografía que no es típica de fibrosis pulmonar idiopática.
 - Pacientes cuya función pulmonar permite el procedimiento con riesgo razonable (excluimos pacientes con capacidad vital forzada [CVF] < 50% y capacidad de difusión de monóxido de carbono [DLCO] < 40%).
 - Pacientes menores de 70 años, salvo condiciones de salud general extremadamente buenas.
 - Ausencia de contraindicaciones por otras patologías.
 - Aceptación del paciente del procedimiento y riesgos.
- Cuadro clínico radiológico compatible con fibrosis pulmonar idiopática.
- Al menos un estudio basal y uno de seguimiento en alguna de las pruebas de función pulmonar.
- Ausencia de enfermedades secundarias asociadas con UIP, tanto al diagnóstico, como durante el seguimiento de los pacientes.

Histopatología

Las biopsias comprenden en su gran mayoría el período de 2000 a 2008; fueron leídas solamente por dos patólogos del Instituto, (MM, CF) con amplia experiencia en la lectura de histopatología de enfermedades pulmonares intersticiales. Los criterios empleados en la lectura de las biopsias para clasificar a los pacientes como portadores de neumonía intersticial usual fueron, de acuerdo a lo recomendado por la literatura internacional^{1,3,4}:

- Aumento del tejido fibroso subpleural y a nivel de septo.
- Distribución de las lesiones en parche, con presencia de parénquima preservado.

- Formación de pulmón en panal inicial o avanzado.
- Múltiples focos fibroblásticos.
- Ausencia de granulomas.

Radiología

En todos los pacientes se contó con una tomografía axial computarizada obtenida con técnica de alta resolución (cortes finos 1,5 ó 2 mm y algoritmo alta resolución), cada 5 mm de intervalo de corte. Un mismo radiólogo informó las tomografías y fueron discutidas en la reunión multidisciplinaria. Los criterios utilizados para el diagnóstico radiológico fueron de acuerdo a lo recomendado por la literatura internacional^{1,2,5}:

1. Enfermedad pulmonar difusa: Significa que en mayor o menor grado todo el parénquima pulmonar está comprometido.
2. Distribución: Predominio basal, cortical y de distribución heterogénea (geográfica).
3. Tipo lesiones:
 - Finas opacidades irregulares.
 - Formación micro quística.
 - Panal.
 - Bronquiectasias por tracción.

Se consideró diagnóstico de patrón tipo UIP, si cumplía a todos los criterios mencionados. Se consideró diagnóstico de posible UIP, si no tenía panal.

Pruebas de función pulmonar

Todos los estudios de función pulmonar fueron realizados en el Instituto Nacional del Tórax, de acuerdo a las recomendaciones de la ATS⁶.

Para las espirometrías se utilizaron las ecuaciones de predicción de Knudson⁷, registrando el mejor valor de capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁).

Para la prueba de difusión de monóxido de carbono se utilizó como referencia las ecuaciones de Roca⁸ y se realizó corrección por hemoglobina, registrando valor y porcentaje respecto al teórico.

En la prueba de caminata de 6 min (TC6M), se registró oximetría de pulso y BORG al inicio y al final, metros caminados y el porcentaje respecto al teórico esperado, utilizando como referencia los valores de Enright y Sherrill⁹.

Para el análisis de los resultados se consideraron los valores de las pruebas de función pulmonar iniciales, al momento del diagnóstico.

Análisis estadístico

La descripción de las variables se realiza mediante promedio y desviación estándar para variables continuas y mediante frecuencias absolutas y relativas para aquellas categóricas.

Para el análisis de supervivencia se utilizó test de log rank y modelo de riesgos proporcionales de Cox. Mediante este método se comparó grupos para varios criterios que han sido descritos previamente como predictores en la literatura:

- DLCO inicial menor a 40%¹⁰.
- Saturación por oximetría de pulso igual o menor a 88% al término de la primera prueba de caminata¹¹.
- Metros logrados en el TC6M¹².

Adicionalmente se analizó si existía influencia de la edad, sexo, el antecedente de fibrosis familiar y hábito de fumar; en este último caso, se consideró el grupo nunca fumadores versus fumadores y ex fumadores.

Para evaluar si existía alguna influencia de la época en que se hizo el diagnóstico, se investigó asociación con el año en que se realizó la biopsia, para lo cual se dividió la cohorte en cuatro grupos, abarcando períodos de 4 años.

La fecha de muerte fue obtenida de la oficina de registro nacional, al 30 de abril de 2011. Se utilizó un nivel alfa de 0,05 a dos colas. En el caso de encontrar una asociación estadísticamente significativa se calculó la potencia post hoc.

Los análisis fueron realizados en el programa Stata 11.0.

Resultados

Se obtuvo un registro inicial de 272 pacientes con diagnóstico de UIP. De ellos, 142 sujetos cumplían criterios de inclusión mencionados. En la Figura 1 se describe las razones de exclusión del estudio, siendo principalmente debido a que no correspondían a pacientes con todos los criterios de FPI o no tenían información de seguimiento.

Las principales características de la muestra final obtenida se presentan en la Tabla 1. La edad promedio era 58 años y 41,5% eran hombres. De los 130 sujetos excluidos, el género y la edad eran similares a los incluidos (Tabla 1).

Cincuenta y seis por ciento fumaba o había fumado, 43,5% tenía hipocratismo digital al diagnóstico y 7,3% tenía antecedentes familiares

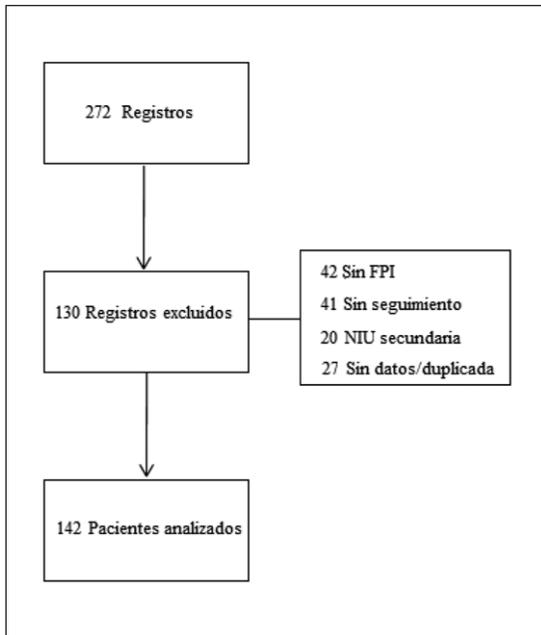


Figura 1. Total de pacientes registrados y causas de exclusión del análisis. FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática. NIU: Neumonía Intersticial Usual.

Tabla 1. Características de la muestra

	Valor *	Sujetos excluidos#
Edad	58 ± 8 años	60,6 ± 9
Hombres	59 (41,5%)	57 (47,5)
Sintomáticos	128 (90,1%)	-
Fumador	79 (56%)	-
Fibrosis familiar	10 (7,3%)	-
Hipocratismo digital	60 (43,5%)	-
Capacidad vital forzada (ml)	2.400 ± 770	-
Capacidad vital forzada (%)	73 ± 20	-
DLCO (ml/min/mmHg)	14 ± 4,8	-
DLCO (%)	57,8 ± 16,3	-
Prueba de caminata		-
Metros caminados (mts)	477 ± 83	-
Metros caminados (%)	95,3 ± 17,4	-
Oximetría pulso inicial	94,6 ± 2,1	-
Oximetría pulso final	86,6 ± 8,0	-

*Media (DE) para variables continuas; n (%) para variables categóricas. #Se obtuvo el dato sexo para 120 sujetos y la edad al diagnóstico para 101 sujetos. DE: Desviación estándar. DLCO: Difusión de monóxido de carbono.

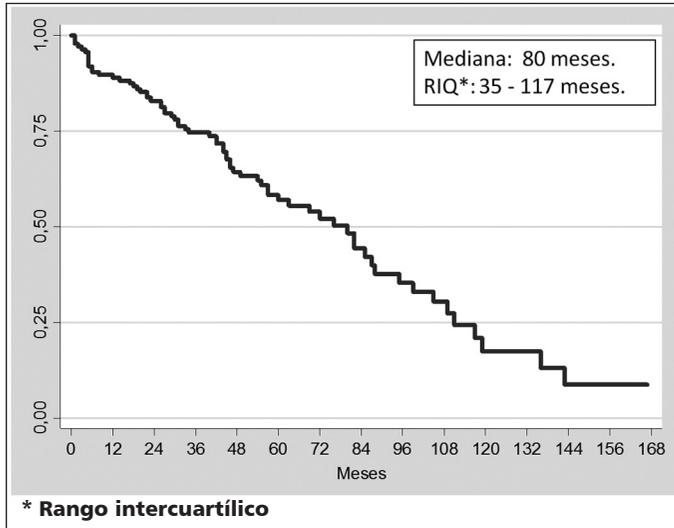


Figura 2. Curva de supervivencia global.

de fibrosis pulmonar. En cuanto a las pruebas de función pulmonar, la CVF inicial era 73% del teórico y la DLCO era 57,8% del teórico, en promedio.

La mediana de supervivencia fue de 80 meses, con un rango inter-cuartílico entre 35 y 117 meses (Figura 2).

El análisis univariado de supervivencia mostró

asociación significativa con el valor de DLCO inicial y desaturación en la prueba de caminata referido previamente (Tabla 2). La potencia post hoc para ambas pruebas estuvo sobre 98%. No se encontró asociación con la edad, sexo, el año de diagnóstico y las otras variables previamente mencionadas.

Tabla 2. Análisis univariado de supervivencia

	HR (IC 95%)	Valor p	n
Edad	1,0 (0,9-1,0)	0,26	142
Sexo	0,7 (0,4-1,0)	0,12	142
Alguna vez fumador	0,8 (0,5-1,3)	0,38	141
Año de diagnóstico	1,0 (0,9-1,1)	0,61	142
DLCO < 40%	4,8 (2,4-9,5)	< 0,01	133
Saturación TC6M ≤ 89%	4,1 (1,8-9,8)	< 0,01	89
Metros TC6M	1,0 (0,9-1,0)	0,36	89

HR: Hazard ratio. DLCO: Difusión de monóxido de carbono. TC6M: test de caminata de 6 minutos.

Discusión

El presente trabajo es una revisión retrospectiva con las limitaciones que supone este tipo de diseño. A pesar de lo anterior, es un grupo grande de pacientes, para una patología relativamente poco frecuente y sobre la cual no existen datos nacionales.

Curiosamente y a diferencia de lo publicado^{1,13}, tuvimos más mujeres que hombres, aunque existe al menos una publicación importante de pacientes con FPI con biopsia, que ha informado predominio femenino¹⁴. Este hecho coincide con otro estudio nacional¹⁵. Hay que considerar que la población descrita no constituye una muestra aleatoria de la población nacional y que a nuestra institución los pacientes son referidos.

La supervivencia de esta cohorte es bastante buena y mejor que lo reportado en la literatura². Hay varios factores que pueden estar influyendo en este resultado como la buena función pulmonar inicial y el predominio femenino; las series publicadas con biopsia quirúrgica muestran supervivencia algo mejor¹⁶, lo que es esperable porque se excluyen los pacientes en peores condiciones. Si esta serie tiene mayor proporción de progresadores lentos², ello no ha sido analizado aún. Si alguna característica epidemiológica o geográfica determina mejor supervivencia en esta enfermedad, es desconocido¹.

Aunque no es posible entregar el dato exacto, gran parte de estos pacientes recibió tratamiento con prednisona, azatioprina, combinación muy cuestionada actualmente, por los resultados del estudio Panther publicado a principios del año 2013¹⁷. Al respecto podemos mencionar que nin-

guna terapia ha demostrado mejorar la supervivencia y que datos del Dr. Florenzano de un ensayo clínico realizado en el instituto sobre el efecto de prednisona-azatioprina en estos mismos pacientes (datos no publicados) no mostró beneficio, pero tampoco incremento de mortalidad; por lo cual no debiera tener influencia en los resultados de esta serie.

Es destacable el número de pacientes que mencionan antecedentes familiares de fibrosis (7,3%), bastante más alto que lo reportado en la literatura (0,5-3,7%)¹. Es la impresión clínica de los autores que este dato es real pero no se puede aseverar, por las limitaciones ya mencionadas del estudio. Se sabe que no hay factores genéticos consistentemente asociados con FPI esporádica. Se han descrito familias con mutaciones en la proteína del surfactante C¹⁸, polimorfismo en la región promotora del gen de mucina 5B¹⁹ y especialmente mutaciones en la telomerasa²⁰. Cuál es la importancia que tienen estos factores en nuestro medio, es desconocido.

Entre las fortalezas del estudio están que todos los pacientes incluidos cuentan con biopsia quirúrgica, analizadas por dos patólogos con amplia experiencia en enfermedades intersticiales pulmonares y que el diagnóstico y la indicación de la biopsia fueron consensuados en reunión multidisciplinaria, con clínicos, radiólogos y patólogos como es actualmente la recomendación internacional²¹. Además las tomografías computadas fueron revisadas por un radiólogo de reconocido prestigio en el medio y todos los exámenes de función pulmonar fueron realizados en el Instituto, lo cual garantiza la calidad y validez de ello. Por otra parte, el hecho que la DLCO y la saturación en la

prueba de caminata sean predictores, al igual que en las series internacionales de FPI, confirma que los datos son válidos respecto a esta enfermedad.

El estudio presenta varias debilidades. Es una cohorte histórica, lo cual es susceptible a sesgos y la influencia de los cambios en tecnología, criterios diagnósticos e influencia de tratamientos. El hecho que el diagnóstico esté respaldado en las biopsias y que no haya ningún tratamiento que haya demostrado cambiar el curso de la enfermedad hace pensar que la influencia de este factor debiera ser mínima. Adicionalmente se analizó si existía asociación del año en que se hizo la biopsia con la supervivencia, sin resultado positivo, lo que da más garantías al respecto. Hubo 68 casos no disponibles para la revisión, que también podrían afectar los resultados; sin embargo, en al menos la mayor parte del grupo excluido se pudo obtener edad y sexo, sin mostrar grandes diferencias. Cabe destacar además, que los 41 individuos que no tienen exámenes de seguimiento corresponden a pacientes que fueron derivados a biopsia de otros centros médicos públicos o privados, por lo cual no existe un proceso de selección o sesgo de parte de los investigadores al respecto.

El análisis de supervivencia demostró asociación con la DLCO inicial y la desaturación en la prueba de caminata. Esto ha sido una materia largamente estudiada por importantes grupos de trabajo en enfermedades intersticiales pulmonares principalmente en Estados Unidos de Norteamérica y el Reino Unido. Hay sí consenso que la evaluación más certera de los índices pronósticos son su seguimiento en el tiempo e incluso se ha creado índices compuestos para evaluar más precisamente el valor conjunto de ellos²²⁻²³. El análisis de la caída de la CVF y de la DLCO en este grupo de pacientes, está en desarrollo en este momento y será probablemente motivo de otra publicación en el futuro.

Nuestros pacientes fueron diagnosticados y manejados antes de la publicación del último consenso de las sociedades de enfermedades respiratorias americana, europea, latinoamericana y asiática²⁴. Por lo tanto, nuestros criterios diagnósticos fueron los tradicionales pero no incluyeron los refinamientos que exige el nuevo consenso. Estamos en camino de reclasificar nuestros pacientes según esta nueva óptica. Sin embargo, los criterios utilizados y presentados en esta comunicación son

los que han sido utilizados hasta ahora en centros internacionales y en publicaciones extranjeras.

Referencias

1. Raghu G, Collard HR, Egan J, Martínez 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: 788-824.
2. Ley B, Collard H, King T Jr. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) *Am. J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
5. Sundaram B, Gross B, Martínez F, Oh E, Muller NL, Schipper M, et al. Accuracy of High Resolution CT in the diagnosis of Diffuse Lung Diseases: Effect of Predominance and Distribution of Findings. *AJR* 2008; 191: 1032-9.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
7. Knudson R, Lebowitz M, Holberg C, Burrows B. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-34.
8. Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen J. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1026-32.
9. Enright, P, Sherrill D. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-7.
10. Kunio H, Sonoko N, Shigeru T, Tomohiro H, Michio S, Taishi N, et al. Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650-6.
11. Lama V, Flaherty K, Toews G, Colby T, Travis W, 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: 1084-90.

12. Lederer D, Arcasoy S, Wilt J, D'Ovidio F, Sonett J, Kawut S. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-64
13. Hogdson U, Laitinen T, Tukianen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338-42.
14. Fell Ch, Martínez F, Liu L, Murray S, Han M, Kazerooni E, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 832-7.
15. Reyes M, Florenzano M, Ibarra C, Zambrano A, Meneses M, Sabbagh E, et al. Cohorte histórica de 121 pacientes chilenos con diagnóstico histológico de fibrosis pulmonar Idiopática. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: CL73.
16. Collard H, King T Jr, Becki B, Vourlekis J, Schwarz M, Brown Kl. Changes in Clinical and Physiological Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-42.
17. Wells AU, Behr J, Costabel U, Cottin V, Poletti V. Triple therapy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: an alarming press release. *European Respiratory Journal* 2012; 39: 805-6.
18. Thomas AQ, Lane K, Phillips J. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular non specific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322-8.
19. Siebold M, Wise A, Speer M, Steele M, Brown K, Loyd J, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503-12.
20. Armanios M, Chen J, Cogan J, Alder J, Ingersoll R, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 365: 1317-26.
21. Flaherty K, King T, Raghu G, Lynch J III, Colby T, Travis W et al. Idiopathic Interstitial Pneumonia. What is the effect of a Multidisciplinary Approach to the diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904-10.
22. Latsi P, du Bois R, Nicholson A, Colby T, 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: 531-7.
23. Flaherty K, Andrei A, Murray S, Fraley C, Colby T, Travis W, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Prognostic Value of Changes in Physiologic and Six Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803-9.
24. D. Valeyre. Towards a better diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 120, 108-13.