

Uso clínico de las pruebas de función pulmonar y la tomografía de alta resolución en las enfermedades pulmonares intersticiales

Clinical use of pulmonary function tests and high-resolution tomography in interstitial lung diseases

Clara Patricia García Calderón⁽¹⁾; Luis Felipe Mejía Mejía⁽²⁾

RESUMEN

En las enfermedades pulmonares intersticiales (EPID) la historia clínica, el examen físico y las imágenes, especialmente la tomografía de alta resolución (TACAR), por lo general, establecen un diagnóstico.

Es importante mencionar que aunque este grupo de enfermedades tienen diferentes características clínicas e histológicas; comparten una patrón básico de anomalías de la función pulmonar. En el caso de la TACAR, estas enfermedades tienen características similares, pero hay diferencias puntuales que ayudan en el abordaje del diagnóstico correcto.

Estos trastornos tienen graves consecuencias sobre el intercambio gaseoso, que junto con otras anomalías de la función pulmonar producen los signos y síntomas y afectan la calidad de vida.

La utilización de parámetros fisiológicos no sólo ayuda en el diagnóstico, sino que además evalúan la gravedad, ayudan a definir consecuencias del tratamiento y son útiles durante el seguimiento. Algunas de las pruebas de función pulmonar puede ser completamente normales con enfermedad radiográficamente severa, pero 10% de los pacientes presentan alteraciones de la función pulmonar antes de los cambios radiológicos (1).

La TACAR es una herramienta imagenológica esencial en el estudio de estos pacientes, no sólo en el diagnóstico, sino en parámetros clínicos como seguimiento mientras continua abriéndose camino en su utilidad pronóstica.

A continuación evaluaremos el uso clínico de la función pulmonar y la TACAR en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Palabras clave: tomografía computarizada con cortes de alta resolución, enfermedad pulmonar intersticial, función pulmonar.

ABSTRACT

Diagnosis of interstitial lung diseases is generally arrived at by clinical history, physical examination, and radiologic images, especially high-resolution CT-scanning.

It is important to note that, while these diseases have different clinical and histological characteristics, they share a basic pattern of abnormal lung function. With regard to high-resolution tomography, the characteristics of these diseases are similar, although there are specific differences that can be helpful for correct diagnosis.

These diseases have severe consequences on respiratory gas exchange. These alterations, combined with other abnormalities of lung function, cause the signs and symptoms and have an impact on quality of life.

The use of physiologic parameters is not only helpful for diagnosis, but can also assess severity, help to define the consequences of treatment, and aid in the follow-up. Although some pulmonary function tests can remain completely normal with severe radiographic findings, 10% of patients have impaired lung function before radiologic changes (1).

⁽¹⁾ Médica internista y neumóloga. Universidad Javeriana. Neumóloga en la Clínica Universitaria Bolivariana y en IPS Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁽²⁾ Médico Radiólogo. Universidad Javeriana. Radiólogo Clínica SOMA y Dinámica S.A. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Doctora Clara Patricia García Calderón, correo electrónico: patriciagarca78@yahoo.com

Recibido: mayo 20 de 2010. **Aceptado:** junio 15 de 2010.

High-resolution tomography is an essential imaging tool for the study of these patients. This is true not only for diagnosis, but also with regard to clinical parameters and follow-up. Its prognostic use is continually gaining importance.

In this article we assess the clinical use of pulmonary function tests and high-resolution tomography in interstitial lung diseases.

Key words: high-resolution computed tomography, interstitial lung disease, pulmonary function.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(3): 89-99.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

¿Utilidad en diagnóstico diferencial entre las diferentes enfermedades intersticiales?

Como ya se mencionó estas pruebas deben ser usadas en un contexto clínico e imagenológico apropiado y no por sí solas. Se sabe que son herramientas útiles en el diagnóstico temprano de las enfermedades intersticiales.

En el reporte clásico de Epler con 44 pacientes con disnea y radiografía normal, con diagnóstico confirmado por biopsia, se encontró como la difusión de monóxido de carbono (DLCO) ya estaba disminuida en 73% de los pacientes, la capacidad vital (CV) reducida en 57% y la capacidad pulmonar total (CPT) en 16% de los pacientes (1). De esto se podría argumentar que la radiografía de tórax no es la imagen de elección en la enfermedad pulmonar intersticial como lo es la TACAR. Sin embargo, en el estudio de Orens y colaboradores en pacientes sintomáticos, pero con TACAR normal, se encontraron anomalías en la función pulmonar antes de los cambios radiológicos. La capacidad vital forzada (CVF) ya se encontraba en 72% del valor predicho y la DLCO / VA se encontraba en 72,2% del predicho (2).

Por esto se puede decir que son útiles en el diagnóstico temprano; desafortunadamente, pueden estar normales con evidencia radiográfica e histológica de EPID (3). Por lo tanto, si hay sospecha clínica pero imágenes normales, la función pulmonar puede ser utilizada para detectar anomalías tempranas pero si son normales, no excluyen enfermedad.

Con respecto al diagnóstico diferencial de estas enfermedades, hay algunas diferencias pero hay considerable sobreposición. Hay estudios que han intentado averiguar diferencias en la función pulmonar entre las diferentes neumonías intersticiales, para establecer parámetros diagnósticos pero con pobres resultados (3).

Algunas diferencias son:

- Elevaciones en el volumen residual (VR) por compromiso de vía aérea pequeña en asbestosis, silicosis y neumonitis de hipersensibilidad.
- Los pacientes con sarcoidosis usualmente tienen enfermedad restrictiva, sin embargo, hay algunos con menores relaciones de VEF_1/CVF que otras EPID por enfermedad de vía aérea pequeña.
- Mayores alteraciones del intercambio gaseoso en fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que en sarcoidosis o histiocitosis X, con similar reducción de la capacidad vital (CV).
- Diferencias en la curva de presión-volumen estática entre sarcoidosis y FPI por efectos del cigarrillo en ambas condiciones; donde en la FPI el desplazamiento es mayormente hacia arriba y a la izquierda que en sarcoidosis que es hacia abajo y a la derecha.
- Alteraciones mixtas son más comunes en histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis o bronquiolitis obliterante (4).

¿Establecen severidad de la enfermedad?

Muchos investigadores han tratado de establecer si la función pulmonar tiene la capacidad de estratificar la severidad de la enfermedad y diferenciar inflamación celular de fibrosis, dado que la última se asocia a pobre pronóstico. Entre algunos de estos estudios están los que han buscado correlación entre la función pulmonar y la histología. En el estudio de Glass y colaboradores se encontró buena correlación entre fibrosis y baja presión arterial de oxígeno (PaO_2) así como incrementos en la diferencia alveolo arterial de oxígeno durante el ejercicio en 18 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (5).

Fulmer y colaboradores encontraron correlación entre los parámetros de distensibilidad y la fibrosis, pero no había relación con el grado de celularidad. También confirma como la PaO_2 y la diferencia alveolo-arterial de

oxígeno se correlacionaban con la fibrosis y en menor grado con la celularidad (6).

Posteriormente Cherniak y colaboradores (n=96) evaluaron si se podía diferenciar el estado celular de la fase fibrótica con función pulmonar, pero no encontraron correlación entre estos parámetros funcionales fisiológicos, pero si entre la celularidad y la capacidad pulmonar total (CPT) y la CVF.

En relación con la correlación de la función pulmonar y la TACAR; la difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) se correlaciona mejor con la extensión imagenológica que los volúmenes pulmonares o la espirometría en no fumadores sin enfisema, pues el enfisema esta presente concomitantemente en un 20% a 40% de los pacientes con EPID. También encontraron correlación entre severidad del compromiso en TACAR y la desaturación durante el ejercicio (7).

En el estudio de Xaubet y colaboradores siguieron a 39 pacientes con FPI al diagnóstico sin tratamiento por 7,5 +/- 0,3 meses encontrando que el grado de compromiso pulmonar definido por TACAR tenía una correlación inversa moderada pero significativa con la CVF ($r = -0,46$, $p = 0,003$) y la DL_{CO} ($r = -0,40$, $p = 0,03$). Pero especialmente el vidrio esmerilado se correlaciona inversamente con la CVF ($r = -0,58$, $p = 0,0001$). La concentración de PaO_2 en el pico de ejercicio también se correlacionaba inversamente con el grado de vidrio esmerilado y mejoría global en los hallazgos de la TACAR después del tratamiento ($r = -0,60$, $p = 0,02$ y $r = -0,64$, $p = 0,01$ respectivamente). En análisis multivariado la CV y la DL_{CO} fueron marcadores independientes de correlación con el compromiso global en la TACAR y se correlacionaban con la mejoría de manera que son parámetros útiles en el seguimiento de los pacientes sin exponerlos a riesgo de la radiación por TACAR (8).

¿Puede la función pulmonar definir pronóstico?

Varios estudios han intentado precisar medidas fisiológicas y otros factores que hagan predicciones de morbilidad y mortalidad. En FPI la reducción de la CV y la DL_{CO} predicen sobrevida principalmente en pacientes con CVF inicial < 60%, DL_{CO} < 40%, presión de arteria pulmonar media > 30 mm Hg y edad mayor de 40 años al diagnóstico, incluso aquellos pacientes que no mejoran su CV en respuesta a esteroides en el primer año tienen mala sobrevida. Por otro lado, si la CV mejora 10% al primer año y la DL_{CO} 20% tras un año de terapia tienen mejor pronóstico (9).

En un estudio de Hamada y colaboradores evaluaron el valor de la DL_{CO} como parámetro de sobrevida por

enfermedad intersticial y encontraron como valores de DL_{CO} < 40% del predicho se asociaban con sobrevida a 5 años de 20% versus valores superiores a este de 70,4%. Con riesgo relativo de mortalidad del 4,85% (IC 95%, 1,97 – 11,97) (10).

De otro lado, los estudios de Latsi y colaboradores y Mogulkoc y colaboradores han mostrado como la sobrevida de pacientes con DL_{CO} < 39% del predicho tiene una sensibilidad y especificidad del 80% para predecir mortalidad a 2 años. Y en FPI y neumonía intersticial inespecífica (NII) el peor pronóstico a 2 años es con DL_{CO} menor del 35% del predicho (11, 12).

Erbes y cols al igual que otros autores como Snack y colaboradores y Johnson y colaboradores encontraron como pacientes con CV > 60% del predicho tienen pobre pronóstico de vida y de respuesta terapéutica (13).

Con respecto al seguimiento longitudinal con medición de función pulmonar hubo muchos avances. donde el cambio de la CVF ha sido el más consistente en predecir mortalidad, en parte por ser más reproducible y donde un cambio de tan sólo 10% modifica la severidad mientras que cambios superiores al 15% en DL_{CO} se consideran significativos.

En el estudio de Collard y colaboradores (n= 81) con neumonía intersticial usual (UIP) seguidos con CPT, CVF y DL_{CO} ; la CVF fue el mejor predictor de mortalidad (14). Posteriormente, Flaherty y colaboradores tomó 109 pacientes (UIP=80 y NII=29) y encontró como la caída en la CVF era predictor independiente de mortalidad y superior a la caída del DL_{CO} . Y esto está soportado por otro estudio donde la caída de la CVF se asocia con 2,4 veces más riesgo de muerte (15).

En sarcoidosis hay anomalías en la función pulmonar en un tercio de los pacientes en estado I y en 11% – 80% en estados II – IV principalmente por obstrucción del flujo aéreo. Pero hay correlación modesta con TACAR o radiografía. En este grupo sólo la hipertensión pulmonar es predictor de mortalidad y sólo la CVF parece que sirve para predecir respuestas a esteroides (16, 17).

La caminata de 6 minutos ha sido evaluada como valor pronóstico donde el 53% de pacientes con FPI y 36% con NII experimentan desaturaciones > 88% por lo menos un minuto de ejercicio. Este valor se asocia con peor sobrevida (Hazard ratio 4,47; IC 95% 1,58 – 12,64%). En la FPI la sobrevida a 4 años en pacientes que desaturaban era de 34,5% comparado con 69% en los que no desaturaban y en NII era de 65,6% versus 100% a 4 años en los que no desaturaban (18).

Con esta información se decidió evaluar si la caminata de 6 minutos podía usarse en estudios

longitudinales para predecir cambios en la función pulmonar, en relación a la CVF y DLCO, y como valor pronóstico. Por lo anterior, Faherty realizó un estudio con 197 pacientes con FPI diagnosticados por biopsia o TACAR los cuales se dividieron en dos grupos. Uno con saturación basal menor de 88% y otro con mayor de 88%. Encontraron que el grupo con saturación basal mayor de 88% durante la caminata de 6 minutos tenían mayores valores predichos de CVF, DLCO y caminaban más metros y en este grupo los metros caminados eran pobres predictores de mortalidad ($p = 0,083$), mientras que la desaturación durante la caminata si era un marcador importante de mortalidad. Si saturaban inicialmente menos de 88% la sobrevivida era de 3,21 años versus 6,83 años si no desaturaban ($p = 0,006$).

Concluyen que en aquellos que saturaron menos de 88% en toda caminata eran predictores de mortalidad la reducción en la distancia caminada en 200 metros, la reducción de la CVF 10% del basal y la disminución de la DLCO un 15% de la basal mientras que en los que saturaron 88% o menos sólo la disminución de la DLCO 15% era predictor de mortalidad (HR, 2,95, IC 95% 1,29-6,76) (19).

Mientras en otros estudios tanto la prueba de ejercicio y la caminata de 6 minutos predicen mortalidad, donde caminar menos de 350 metros aumenta el riesgo de muerte (HR=4,6, 95% CI 1,5-14. $P = 0,009$) y un oxígeno menor de 95% antes de la prueba de ejercicio sin carga, aumenta el riesgo de muerte un 75% en pacientes con EPID en listas de trasplante pulmonar (20).

En enfermedades del colágeno hay menos estudios pero se ha encontrado como estas enfermedades afectan a todos los componentes del sistema respiratorio desde vías aéreas, vasculatura, parénquima, pleura y hasta los músculos respiratorios. Es así como las manifestaciones clínicas, el pronóstico y la respuesta al tratamiento varían acorde al patrón de afección.

Se sabe que las enfermedades intersticiales afectan un 15% de este grupo de pacientes. Y la prevalencia de enfermedad intersticial varía según la enfermedad, así, en artritis reumatoide es de 19% versus 67% - 85% es escleroderma limitada o difusa respectivamente, 23% - 38% en lupus y enfermedades mixtas del tejido conectivo (21).

Con respecto a la función pulmonar en artritis reumatoide se ha encontrado que el patrón más frecuente de afección es la fibrosis pulmonar. Los parámetros más útiles son CPT, CV, VEF₁ y la DLCO que típicamente están disminuidos. La capacidad ventilatoria y alteraciones del intercambio gaseoso también están alterados en las prueba de ejercicio cardiopulmonar y en

caminata de 6 minutos pero la DLCO es el más sensible. Los valores < 54% tienen una sensibilidad del 80% y especificidad de 93% para determinar progresión de fibrosis en artritis reumatoide (22).

En la polimiositis y dermatomiositis con enfermedad intersticial pulmonar la disminución de la DLCO también tiene el principal valor predictor pronóstico. Y es comparable con el valor predictor de los niveles creatinina cinasa (CK total), el patrón de fibrosis pulmonar o de neumonía intersticial aguda en TACAR (21).

En cuanto a la esclerosis sistémica la DLCO nuevamente se correlaciona mejor con el compromiso intersticial por TACAR y reducciones aisladas de este se ven por hipertensión pulmonar. Adicionalmente, hay estudios que han mostrado cómo la caída del DLCO es un factor predictor del desarrollo de hipertensión pulmonar cuando esté por debajo de 50% (23, 24).

¿Puede la función pulmonar evaluar respuestas terapéuticas?

Normalmente, la presencia de celularidad inflamatoria versus fibrosis en las biopsias es el mejor predictor de respuesta a esteroides en las EPID. Ninguno de los parámetros fisiológicos se considera predictor de respuesta terapéutica. Aunque la CV se correlaciona con el grado de fibrosis, no es un predictor de respuesta a esteroides en FPI. Tampoco lo es la DLCO, ni la alteración en la diferencia (A-a) de O₂ a pesar de correlacionarse con severidad en la patología.

Sin embargo, algunos parámetros son útiles para el clínico en definir respuestas terapéuticas. Por ejemplo, la mejoría en 10% a 20% al año en la CV y DLCO son usualmente considerados significativos o el no cambio tiene mejor sobrevivida. Se considera que es mejor monitorizar con la CV que la DLCO en sarcoidosis y asbestosis ya que esta tiene mejoría de mayor magnitud en este parámetro (25).

En FPI según el Consenso Internacional se considera respuesta favorable en función pulmonar la presencia de mejoría de la CPT o CV > o igual al 10% en 2 visitas consecutivas en 3 a 6 meses o por lo menos 200 mL. O un aumento de la DLCO 15% o más o por lo menos 3 ml/min/mmHg o una normalización de la saturación (>4% o PaO₂ > o igual a 4 mmHg de la medición previa en prueba de ejercicio cardiopulmonar) (26).

De otro lado, los europeos consideran remitir a pacientes a trasplante pulmonar en fibrosis pulmonar idiopática si la DLCO es menor del 40% o si hay progresión definida con caída >10% en la CVF o >15% en 6 meses de seguimiento (24).

TAC DE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN (TACAR) EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

A continuación procederemos a evaluar el uso clínico del TACAR en las EPID.

¿Ayuda la tacar en el diagnóstico específico de estas entidades?

El uso de la TACAR en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales ha sido ampliamente estudiado. Según en consenso del 2002 de clasificación de las neumonías intersticiales del American Thoracic Society (ATS) y del European Respiratory Society (ERS) (27) la principal utilidad de la TACAR es separar a los pacientes con características típicas de neumonía intersticial usual (UIP) de otras neumonías intersticiales. Este punto también ha sido evaluado en otras guías de enfermedades intersticiales como la de la British Thoracic Society (BTS) y otras (24, 28-32).

En la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la más estudiada es la TACAR que se correlaciona con el patón histológico de neumonía intersticial usual, y los principales hallazgos son opacidades reticulares, vidrio esmerilado, bronquiectasias por tracción y panal de abeja principalmente en las bases y en la periferia de los pulmones (Figura 1) (30, 35-37).

La TACAR también da pistas de otras enfermedades pulmonares intersticiales como proteinosis alveolar, linfangioleiomiomatosis, sarcoidosis, neumonitis de hipersensibilidad e histiocitosis de Langerhans (27, 32, 36-38) pero con considerable sobreposición en los ha-

llazgos. Algunas características como la localización de los hallazgos, el tipo de compromiso pulmonar parenquimatoso y otros apoyan más unos diagnósticos sobre otros pero deben ser interpretados en un adecuado contexto clínico para hacer el diagnóstico correcto (Figura 2).

La precisión de la tomografía de alta resolución en establecer el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial ha sido evaluada previamente (37, 39, 40) De esta manera, se dice que con hallazgos típicos de FPI en TACAR y un escenario clínico compatible, el diagnóstico de FPI se establece en 70% de los casos sin necesidad de recurrir a la biopsia pulmonar quirúrgica (24, 27, 41, 42). La biopsia sólo se recomienda en aquellos casos donde hay hallazgos atípicos clínicos y/o radiográficos de alguna entidad (27, 42, 43). En el caso de otras enfermedades pulmonares intersticiales la TACAR favorece la elección de una broncoscopia por encima de una biopsia abierta para establecer un diagnóstico como es el caso de la sarcoidosis, por ejemplo (27).

En este tema de la precisión diagnóstica de la TACAR en FPI, el estudio de In Koyama y colaboradores (n=92) con enfermedad pulmonar quística, encontraron una precisión diagnóstica de 100% de la TACAR (40); mientras que el estudio prospectivo de Raghu y colaboradores con 59 pacientes encontraron una sensibilidad de 78,5% y especificidad de 90% para el diagnóstico radiográfico de FPI (44). En un estudio retrospectivo de Peckham y colaboradores con 26 pacientes, encontraron un valor predictivo positivo y una sensibilidad de la TACAR de 71% en FPI (45). Otros reportan valores predictivos positivos de 90% (46).

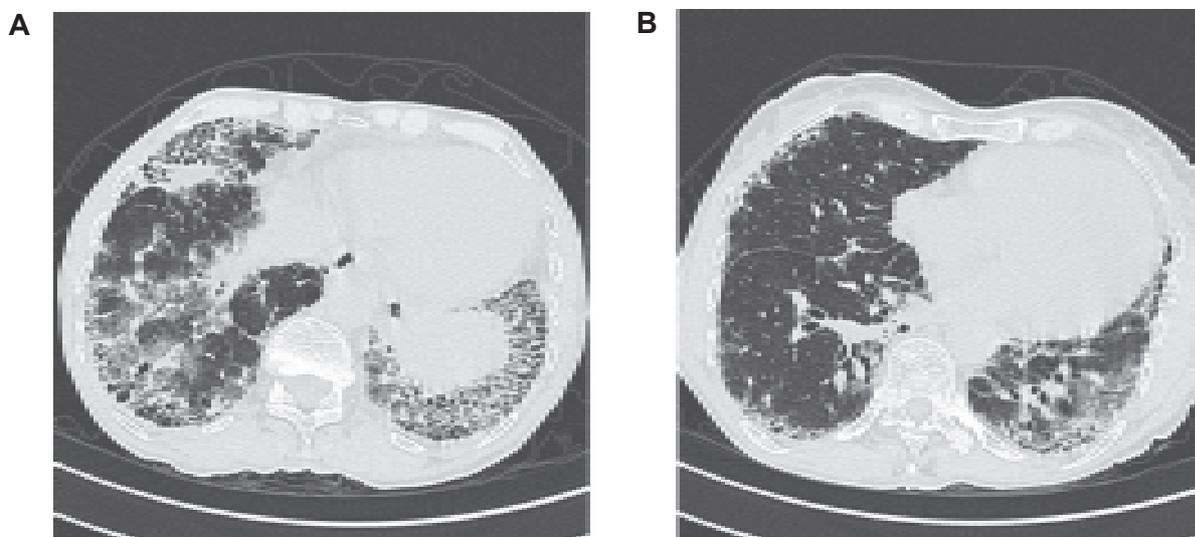


Figura 1 A y B. TACAR de paciente con fibrosis pulmonar idiopática en donde se identifican áreas de panal de abejas comprometiendo principalmente las bases pulmonares y la periferia del pulmón, con presencia de bronquiectasias y zonas de vidrio esmerilado.

Flaherty y colaboradores encontraron cómo la interacción entre los clínicos, los radiólogos y los patólogos mejoraba el acuerdo en el diagnóstico en la medida que más datos eran aportados en el estudio (42). Es por esto que las guías de la ATS/ERS recomiendan un enfoque dinámico y multidisciplinario (27).

¿Puede la TACAR establecer pronóstico y severidad?

La TACAR ha sido utilizada para predecir sobrevida basándose en hallazgos imagenológicos como es el caso del estudio de Sumikawa y colaboradores (28) en 98 pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia de neumonía intersticial usual (UIP) o FPI. En el estudio se dividió a los pacientes en 3 grupos de acuerdo a los hallazgos en la TACAR en NIU definitiva, consistente y sugestiva de otro diagnóstico alterno. Encontraron que la media de sobrevida de pacientes con diagnóstico definitivo de NIU era de 45,7 meses, en consistente era 57,9 meses y en sugestiva de otro diagnóstico de 76,9 meses lo cual demuestra cómo los hallazgos típicos en TACAR de FPI se correlacionan con la mortalidad. Esto

también se ve en otro estudio en el que la sobrevida a 5 años en pacientes con neumonía intersticial inespecífica pero en fase de fibrosis era 76% a diferencia de 46% en pacientes con FPI. (p = 0,006) (47).

Otros hallazgos en la TACAR también ayudan en el pronóstico de pacientes con EPID. En el mismo estudio de Sumikawa y colaboradores encontraron cómo las bronquiectasias de tracción y el puntaje de fibrosis, el cual se define por la extensión de reticulación y panal de abeja en la TACAR, tenían un importante impacto en los desenlaces en FPI. (28). Shin y colaboradores también encontraron que a mayor puntaje de fibrosis hay mayor mortalidad. (Hazard ratio, 1.200; CI 95% 1006-1432, p = 0,043) (49). Lynch y colaboradores describen cómo la reticulación extensiva y el panal de abeja severo se asocian a pobre pronóstico por lo cual el puntaje de fibrosis es un importante e independiente de pronóstico (48).

También hay algunos estudios en neumonía intersticial aguda (NIA). Dado que esta entidad es rápidamente progresiva, con una alta tasa de mortalidad y afecta a individuos previamente sanos, es indispensable establecer un correcto diagnóstico y con prontitud. Acá el problema grave está dado por el deterioro rápido y progresivo de la oxigenación, lo cual usualmente impide la realización de biopsias; por lo que el papel de la TACAR puede ser fundamental en el diagnóstico e inicio de la conducta terapéutica.

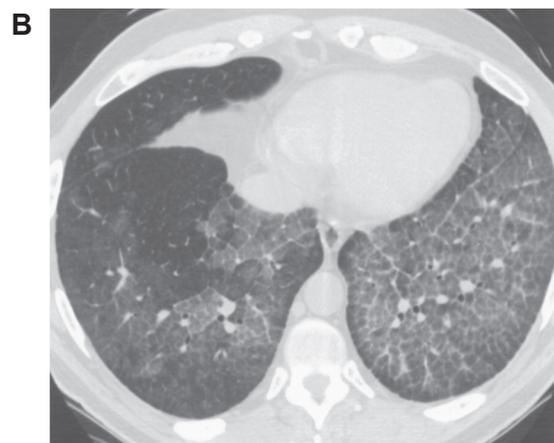
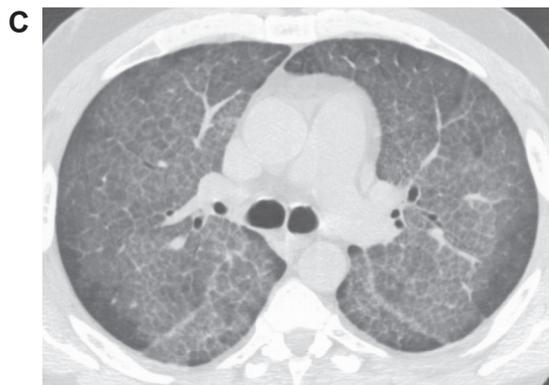
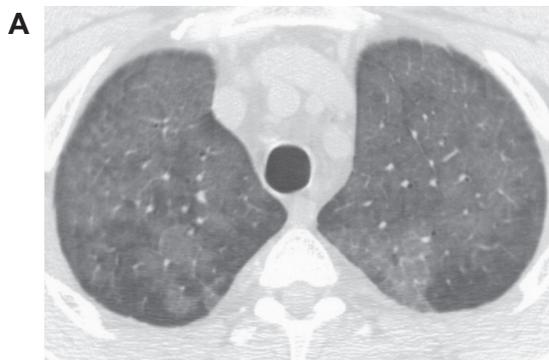


Figura 2 A, B y C. TACAR de una paciente de 54 años, con historia de 6 meses de disnea de medianos esfuerzos y tos con diagnóstico de proteinosis alveolar. En esta se identifican aras de vidrio esmerilado parcheadas, asociado a engrosamiento de los septos interlobulillares siendo mas marcado en las bases pulmonares.

En el estudio de Ichikado y colaboradores se compararon hallazgos en la TACAR entre sobrevivientes y no sobrevivientes de esta entidad (49). Los hallazgos en la TACAR se graduaban en una escala de uno a 6 así: (1) atenuación normal, (2) atenuación en vidrio esmerilado (3), consolidación (4), vidrio esmerilado asociado con bronquiectasias de tracción o bronquiolectasias (5) consolidación asociada con bronquioloectasia y (6) panal de abeja. Se obtenía un puntaje total al cuantificar la totalidad de anomalías en tres zonas pulmonares en cada lado. De esta manera, se encontró cómo el vidrio esmerilado y el de consolidación con bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias eran menores en los sobrevivientes que en quienes no sobrevivieron ($p = 0,004$ y $p = 0,009$ respectivamente). La distorsión arquitectural era menos frecuente y el vidrio esmerilado o consolidación sin bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias era más extensa en los sobrevivientes que en los no sobrevivientes ($p = 0,007$, $p = 0,002$ y $p = 0,029$, respectivamente). El puntaje total en TACAR fue significativamente menor en sobrevivientes que en los no sobrevivientes ($p = 0,0003$) y hubo buena concordancia en los hallazgos interobservadores (Kappa 0,75). Los resultados indican como la TAC es útil para predecir desenlaces o pronóstico en esta entidad (49).

Esto es apoyado en el estudio de Lamy y colaboradores donde paciente con TAC con hallazgos de fase tardía proliferativa o fibrótica, donde hay distorsión arquitectural y áreas de aumento de la atenuación con bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias, era menos probable que sobrevivieran que aquellos sin evidencia fibroproliferativa (50). Dados estos hallazgos, los autores suponen que la TACAR puede ser útil en la planeación de estrategias terapéuticas y determinar el pronóstico aunque faltan estudios para evaluar la relación de hallazgos en la TACAR en relación a respuesta a esteroides (49).

Otros autores no han demostrado que los hallazgos histológicos sean predictores de pronóstico pero reconocen la limitación de sus estudios como errores en el muestreo por pequeñas biopsias no representativas (51, 52).

La TACAR también ha sido estudiada en otras formas de enfermedad intersticial como las enfermedades del tejido conectivo donde es frecuente el compromiso pulmonar.

En la artritis reumatoidea (AR) el hallazgos histopatológico más importante es la neumonía intersticial usual (NIU) seguido por neumonía intersticial inespecífica (NII) y neumonía en organización. Otras formas vistas son la hiperplasia linfoide y los nódulos reumatoideos (53). Distinguir NIU de NII es importante dado que la

primera tiene pobre pronóstico y pobre respuesta al tratamiento en comparación con la segunda. La correlación histopatológica y radiológica de la fibrosis pulmonar asociada con AR no ha sido estudiada tanto como la FPI pero hay correlación (54). Akira y colaboradores encontraron 19 pacientes con reticulación con y sin panal de abeja, hallazgos de NIU; 14 de los 19 paciente tenían fibrosis confirmada en la patología (55).

Lee et al examino datos de 18 pacientes con AR y enfermedad intersticial a quienes se les llevo a biopsia. 10 paciente tenían NIU, y 6 tenían NII en fase fibrótica. De los pacientes con patrón de NIU, 9 tenían TACAR con reticulación y panal de abeja. Y un paciente tenía reticulación y vidrio esmerilado. De los pacientes con NII en biopsia, 3 tenían reticulación y vidrio esmerilado en TACAR y los otros 3 principalmente vidrio esmerilado (57). Estos datos sugieren que la TACAR es bastante específica para la presencia de NIU en pacientes con AR pero se requieren estudios más grandes (58).

El grupo de Mori y colaboradores hicieron un estudio para comparar las anomalías en TACAR en paciente con enfermedad temprana (definida como menos de un años de diagnóstico) versus enfermedad tardía (definida como mayor de 3 años del diagnóstico) de artritis reumatoidea para determinar si hay hallazgos que puedan diferenciar ambas fases. Encontraron micronódulos y engrosamiento de pared bronquial como hallazgos de enfermedad de vía aérea pequeña, más significativos en etapas tardías de la enfermedad, mientras que vidrio esmerilado, reticulación, panal de abeja y consolidación no tenían diferencias estadísticamente significativas entre ambos estados de la enfermedad. Los autores aclaran que el grupo de pacientes con enfermedad más avanzada eran de mayor edad, con más síntomas respiratorios y mayor proteína C reactiva pero la historia de tabaquismo era similar entre ambos grupos y 83,3% de la población no eran fumadores activos ni previamente, pero se dice que el aclaramiento de las vías aéreas disminuye con la edad en sujetos sanos y no sabemos si esto tenga algún impacto en los hallazgos vistos en la TACAR, ni que estos hallazgos sean benignos por lo cual no podemos establecer que el TACAR sirve para identificar individuos con enfermedad temprana o tardía (56).

En polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM), la enfermedad pulmonar intersticial es una complicación frecuente. El curso clínico varía y algunos mueren rápidamente a pesar del tratamiento con inmunosupresores mientras otros evolucionan bien. Hayasi y colaboradores hacen un estudio con TACAR para aclarar la relación entre el fenotipo imagenológico y la respuesta al tratamiento. Encontraron tasa de mortalidad entre 12% y 44% para EPID asociada con PM y DM respectivamente (57). La mayoría de los pacientes

con DM mueren por deterioro pulmonar rápidamente progresivo. Ningún paciente en el grupo con PM murió por insuficiencia respiratoria. A pesar que los autores compararon pacientes con ambas enfermedades con o sin EPID, el pronóstico fue peor en ambos grupos con EPID aunque no estadísticamente significativo (Figura 3).

En el grupo con DM, todos los pacientes fatales tenían vidrio esmerilado y opacidades reticulares como los principales hallazgos histológicos. La consolidación se reconoció como el patrón más frecuente en los casos no fatales. Cuando los patrones radiográficos se agrupan en 3 categorías: A: principalmente consolidación, B: predominantemente vidrio esmerilado/ opacidades reticulares

sin fibrosis y C: principalmente vidrio esmerilado/ opacidades reticulares con fibrosis. La ocurrencia de eventos fatales fue 0%, 83% y 20%, en grupos A, B y C concluyendo que el pronóstico es diferente en DM que PM. Y en DM los hallazgos se asocian al pronóstico, siendo el peor la presencia de vidrio esmerilado/ opacidades reticulares sin fibrosis (57).

La TACAR también ha sido estudiada como determinante de pronóstico a largo plazo. En un estudio de Flaherty y cols encontraron como pacientes con 10% de incremento en el vidrio esmerilado a los 6 meses de la biopsia inicial tiene un riesgo mayor subsecuente de muerte. (Riesgo relativo 2,88; 95% CI 1,26, 6,57; p =

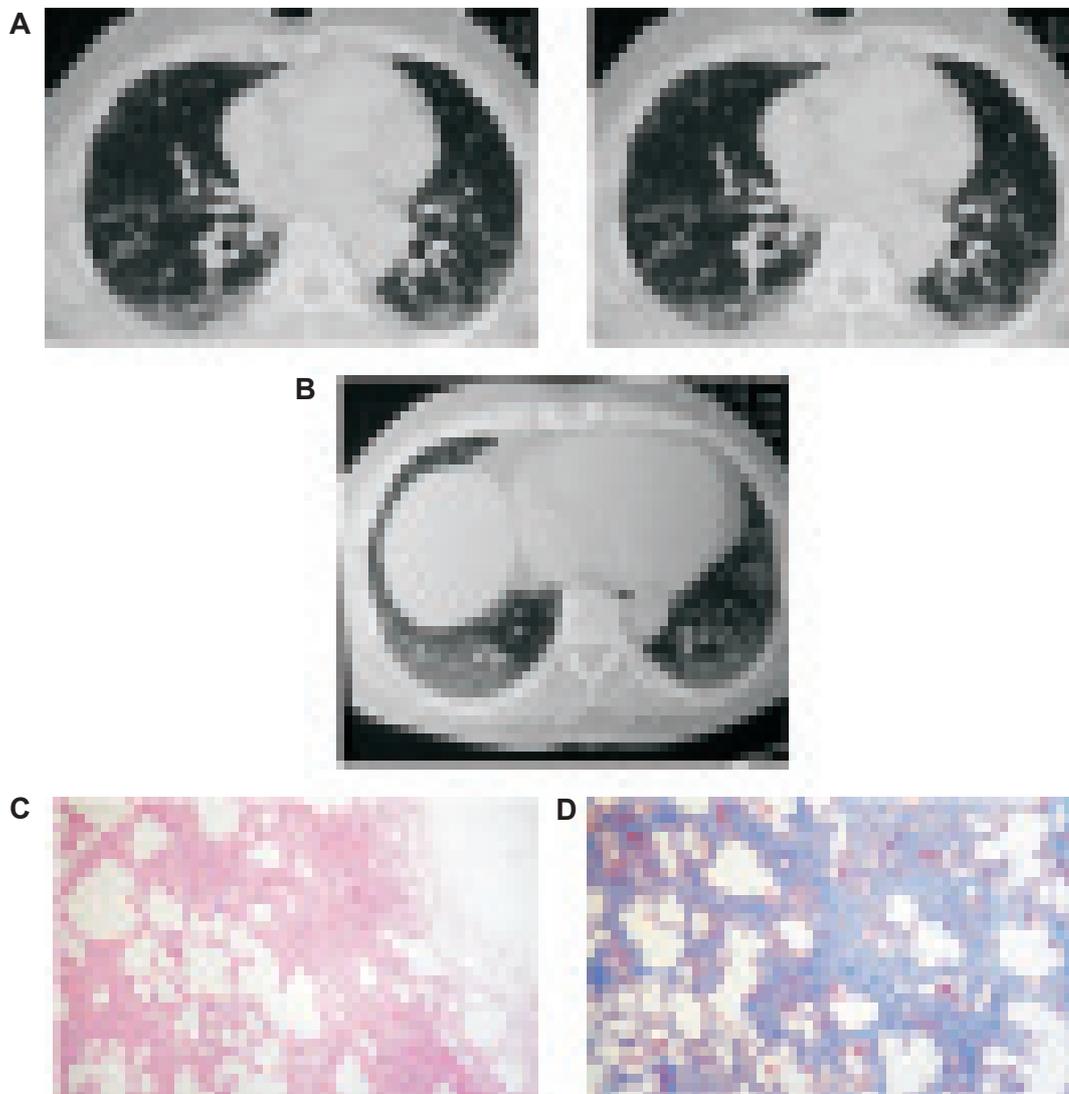


Figura 3 A, B, C y D. TACAR e histología de un paciente de 56 años con polimiositis refractaria con síntomas respiratorios de 2 meses de evolución. La TACAR muestra zonas de vidrio esmerilado comprometiendo las bases pulmonares. La biopsia pulmonar por toracoscópica arroja un patrón de neumonía intersticial usual (fig. 3C) con fibrosis en la coloración de tricromo (fig. 3D).

0,01) comparado con cambio menor al 10% (14). Pero cuando se incluye en el modelo el diagnóstico histológico, el sexo, el inicio de los síntomas y la historia de tabaquismo; la TACAR no es un predictor independiente de mortalidad y se requieren más estudios que cuantifiquen las anomalías de forma computarizada.

Akira y colaboradores con 17 pacientes con deterioro acelerado de FPI encontraron 3 patrones de deterioro agudo basado en vidrio esmerilado en: difuso, multifocal y periférico (58). Los pacientes con exacerbación aguda y compromiso periférico tenían mejor supervivencia que los multifocales y difusos. Resultados similares fueron vistos por Akira pero en otro estudio con 58 pacientes con exacerbación aguda de FPI. Los 16 pacientes con patrón difuso murieron y se cree que el patrón multifocal es una etapa temprana del difuso (59).

En sarcoidosis se dice que el pulmón se afecta en 90% de los pacientes. A pesar de que el compromiso parenquimatoso es más frecuente, las vías aéreas también se afectan. Dicha afección en las vías aéreas puede ser el resultado de inflamación, masas endobronquiales, compresión extrínseca y cicatrización bronquial con estenosis y fibrosis (60).

Previamente, se ha reportado que hay un aumento de la mortalidad (odds ratio, 1,9) en pacientes con sarcoidosis y $VEF1/CVF < 70\%$ del predicho comparado con valores mayores a 70% (61).

En el estudio de Handa y colaboradores, se buscaron índices clínicos y radiográficos asociados a la limitación de la vía aérea. Basado en análisis de regresión a mayor edad, el tabaquismo, engrosamiento broncovascular y estado radiográfico IV (fibrosis pulmonar) se asocian de forma independiente a menor $VEF1/CVF$ (60). Por lo anterior, la fibrosis en TACAR es marcador de pobre pronóstico en sarcoidosis similar a lo que aporta la función pulmonar.

CONCLUSIÓN

De estos estudios podemos decir que la función pulmonar tiene usos diversos en la práctica clínica. Por un lado, puede ayudar en el seguimiento y se debe realizar rutinariamente y de otro lado, podrían ayudar en el diagnóstico, pero no son diagnósticas por sí solas, pues requieren un entorno clínico adecuado con apropiadas ayudas imagenológicas. Pueden detectar la enfermedad antes de los cambios radiográficos pero no ayudan en el diagnóstico diferencial, aunque hay diferencias sutiles en aquellos en los que existe una enfermedad concomitante de la vía aérea.

En relación a la función pulmonar específicamente, podemos concluir que los parámetros de oxigenación

son útiles en términos de correlación con la fibrosis histológica, la severidad de la TACAR y define pronóstico y respuesta al tratamiento. La capacidad vital se correlaciona con la TACAR y por sí sola es el mejor parámetro pronóstico en las pruebas longitudinales. Se dice que los valores $<60\%$ predicen mortalidad en enfermedad pulmonar intersticial y es el mejor parámetro fisiológico en el seguimiento de la sarcoidosis y la asbestosis.

Una DLCO $<40\%$ del valor predicho está relacionada con mortalidad y el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar. En los desordenes del tejido conectivo con enfermedad intersticial es el parámetro más útil de la función pulmonar con valores inferiores a 54% como marcadores de los pobres pronósticos.

La caminata de 6 minutos es una alternativa a la prueba de ejercicio cardiopulmonar con mayor mortalidad cuando se camina menos de 350 metros y hay desaturación ($<88\%$) antes y durante la prueba. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar integrada con $VO_2 \text{ max} < 8,3 \text{ ml/min/kg}$ es de mal pronóstico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

La función principal de TACAR en la enfermedad pulmonar intersticial es separar los pacientes con hallazgos característicos de neumonía intersticial usual de otras enfermedades intersticiales. El diagnóstico de la FPI se pueden hacer con hallazgos en TACAR típicos y un entorno clínico compatible en aproximadamente 70% de los casos.

La puntuación de fibrosis en la TACAR es un factor pronóstico importante e independiente en la NIU. Distinguir NIU de NII es importante porque el pronóstico de diferente así como lo es la respuesta al tratamiento entre ambas entidades.

El TACAR es potencialmente útil para predecir el pronóstico del paciente en la neumonía intersticial aguda donde el grado de atenuación en vidrio esmerilado o consolidación asociados a bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción tienen que ser tomados en cuenta ya que se asocian con peores resultados.

También ayuda en trastornos del tejido conectivo para establecer pobre pronóstico, aunque es necesario realizar más estudios que permitan identificar parámetros que definan las estrategias específicas de tratamiento.

Se recomienda un enfoque integrado que utilice un contexto clínico adecuado apoyado por imágenes y función pulmonar así como un enfoque multidisciplinario para agregar mejor seguridad en el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 934-9.
2. Orens J, Kazerooni E, Martinez F, Curtis J, Gross B, Flint A, Lynch J III. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-15.
3. Martinez F, Flaherty K. Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 315-21.
4. Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, et al. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1102-6.
5. Crystal R, Fulmer J, Roberts W, Moss M, Line B, Reynolds H. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85: 769-88.
6. Fulmer J, Roberts W, Von Gael E, Crystal R. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979; 63:65-76.
7. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron JA, Ackerson L, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1180-8.
8. Xaubet, Agusti C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso M, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 431-6.
9. Hanson D, Winterbauer RH, Kirkland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after one year as a predictor of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 305-10.
10. 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 fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650-6.
11. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 103-8.
12. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7.
13. Erbes R, T Schabers, Lodden-Kemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997; 111: 51-7.
14. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-42.
15. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-8.
16. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124:922-928
17. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Early Treatment of Stage II Sarcoidosis Improves 5-Year Pulmonary Function *Chest* 2002; 121: 24-31
18. Eaton T, Young PR, Milne D, Wells A. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1150-7.
19. Flaherty K, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby T, Travis W, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Prognostic Value of Changes in Physiology and Six-Minute-Walk Test *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803-9.
20. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med* 2005; 99: 1431-9.
21. Antoniou KM, Margaritopoulos G Economidou F, NM Siafakas Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-96.
22. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 517-21.
23. Steen V. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48(2): 516-22.
24. Wells AU, Irish NH. Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, Interstitial lung disease guideline. *Thorax* 2008; 63, v1-v58.
25. Johnson CJ. The management of pulmonary sarcoidosis. *Pulm Perspect* 1992; 9: 4-7.
26. International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
27. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
28. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado Y, 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: 433-439
29. Johkoh T, Muller 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: 555-60.
30. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221: 600-5.
31. Kawamura T, Matsumoto T, Tanaka N, Kido S, Jiang Z, Matsunaga N. Crackles analysis for chest auscultation and comparison with high resolution CT findings. *Radiat Med* 2003; 21: 258-66.
32. Noth I, Martinez FJ, Recent Advances in Idiopathic Fibrosis. *Chest* 2007; 132; 637-650
33. Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology* 1993; 189: 687-91.
34. Muller NL, Miller RR, Webb WR, Evans KG, Ostrow DN. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160:585-588.

35. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992; 182: 337-42.
36. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: CT Features—Comparison with Pathologic Evidence of Fibrosis and Survival. *Radiology* 2007; 244: 591-8.
37. Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, Sherrick A. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1507-12.
38. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997; 111: 989-95.
39. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, Muller NL, Schipper M, Kazerooni EA. Accuracy of high resolution CT in diagnosis of diffuse lung disease: Effect of predominance and distribution of findings. *Am J Roentgenol* 1998; 191: 1032-9.
40. Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 827-35.
41. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143.
42. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch III JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904-10.
43. Leslie KO. Historical Perspective: A Pathologic Approach to the Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Chest* 2005; 128: 513S-519S.
44. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116: 1168-74.
45. Peckham RM, Shorr AF, Helman DL Jr. Potential limitations of clinical criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis. *Respiration* 2004; 71: 165-9.
46. Elliot TL, Lynch DA, Newell JD Jr, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 339-45.
47. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, Cheng MJ. Prognostic Determinants among Clinical, Thin-Section CT, and Histopathologic Findings for Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonias: Tertiary Hospital Study. *Radiology* 2008; 249 (1): 328-37.
48. Lynch DA, Godwin DJ, Safran S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488-93.
49. Ichikado K, Suga M, Müller N, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, et al. Acute Interstitial Pneumonia Comparison of High-Resolution Computed Tomography Findings between Survivors and Nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-6.
50. Lamy M, Fallat RJ, Koeniger EY, Dietrich HP, Ratliff JL, Eberhart RC, et al. Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 267-84.
51. Olson J, Colby TV, Elliott G. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538-48.
52. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, Schwarz MI. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 369-378.
53. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-27.
54. Kim E, Collard HR, King TE. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. *Chest* 2009; 136: 1397-405.
55. Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 941-8.
56. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of Pulmonary Abnormalities on High-Resolution Computed Tomography in Patients with Early versus Longstanding Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1513-21.
57. Hayasi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, et al. High-Resolution Computed Tomography Characterization of Interstitial Lung Diseases in Polymyositis/Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008; 35: 260-9.
58. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
59. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed Tomography Findings in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372-8.
60. Handa T, Nagai S, Fushimi Y, Miki S, Ohta K, Niimi A, Mishima M, Izumi T. Clinical and Radiographic Indices Associated With Airflow Limitation in Patients With Sarcoidosis. *Chest* 2006; 130: 1851-6.
61. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6: 349-53.