



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Análisis de la correlación entre radiología e histología en el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática en base a las nuevas guías diagnósticas y su influencia en el pronóstico

Ignacio Gayá García-Manso

Director/a de la tesis

Prof. Dr. D. Luis Manuel Hernández Blasco

Universidad Miguel Hernández de Elche

La presente Tesis Doctoral, titulada “*Análisis de la correlación entre radiología e histología en el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática en base a las nuevas guías diagnósticas y su influencia en el pronóstico*”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

Publicaciones

- Gayá García-Manso I, Arenas-Jiménez J, García-Sevila R, et al. Mosaic attenuation in non-fibrotic areas as a predictor of non-usual interstitial pneumonia pathologic diagnosis [published correction appears in Sci Rep. 2022 Jun 3;12(1):9293]. Sci Rep. 2022;12(1):7289. Published 2022 May 4. Doi:10.1038/s41598-022-10750-7



INFORME DIRECTOR

El Prof. Dr. D. *“Luis Hernández Blasco”*, director de la tesis doctoral titulada **“Análisis de la correlación entre radiología e histología en el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática en base a las nuevas guías diagnósticas y su influencia en el pronóstico”**

INFORMA:

Que D. *“Ignacio Gayá García-Manso”* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Análisis de la correlación entre radiología e histología en el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática en base a las nuevas guías diagnósticas y su influencia en el pronóstico”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo/firmamos para los efectos oportunos, en Alicante a de de 2023



Director de la tesis

Prof. Dr. D. *Luis Hernández Blasco*

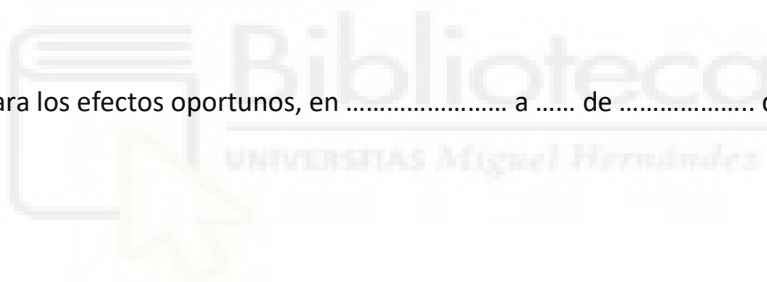
INFORME COORDINADOR DOCTORADO

La Dra. Dña. *“Mar Masiá Canuto”*, Coordinadora del Programa de Doctorado en **Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

INFORMA:

Que D. *“Ignacio Gayá García-Manso”* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Análisis de la correlación entre radiología e histología en el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática en base a las nuevas guías diagnósticas y su influencia en el pronóstico”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en a de de 2023



Profa. Dra. Dña. Mar Masiá Canuto

Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

FINANCIACIÓN

- Beca de la Fundación de Neumología de la Comunidad Valenciana, 12 de abril de 2019, dotada con 9000 € al proyecto de investigación con perfil investigador joven titulado: ***“Aplicabilidad de los nuevos criterios diagnósticos de la Sociedad Fleischner y las guías de práctica clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT de 2018 en una serie de pacientes con EPID y biopsia pulmonar quirúrgica. Análisis de la correlación clínica, radiológica e histológica”***. Investigador principal: Ignacio Gayá García-Manso. Investigadores colaboradores: Raquel García Sevilla, Juan José Arenas Jiménez, Sandra Ruiz Alcaraz, Marina Sirera Matilla, María del Mar García Rodenas, María Ángeles Martínez García.
- Investigador colaborador: Beca de Investigación “VI Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación ISABIAL 2019, dotada con 1000 € al proyecto de investigación: ***“Influencia de los hallazgos radiológicos y patológicos en el pronóstico de la fibrosis pulmonar idiopática en una serie de pacientes con biopsia pulmonar quirúrgica.”***. Investigadora principal: Sandra Ruiz Alcaraz. Investigadores colaboradores: Ignacio Gayá García-Manso, Paloma Ruiz Torregrosa, María Ángeles Martínez García.



ÍNDICE

Listado de abreviaturas	7
Resumen global	8
Abstract	9
Introducción	10-11
Material y métodos	12-13
Resultados	14-19
Discusión	20-23
Conclusiones	24
Bibliografía	25-28
Anexo (artículos publicados)	29-38
Agradecimientos	39



LISTADO DE ABREVIATURAS

ALAT: Asociación Latinoamericana de Tórax
ATS: American Thoracic Society
BPQ: Biopsia pulmonar quirúrgica
DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono
EA: Exacerbación aguda
EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa
ERS: European Respiratory Society
ETC: Enfermedad del tejido conectivo
FVC: Capacidad vital forzada
FPI: Fibrosis pulmonar idiopática
NH: Neumonitis por hipersensibilidad
NII: Neumonía intersticial idiopática
NINE: Neumonía intersticial no específica
NIU: Neumonía intersticial usual
JRS: Japanese Respiratory Society
SD: Desviación estándar
TC: Tomografía computerizada
TCAR: Tomografía computerizada de alta resolución



RESUMEN GLOBAL

El diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) supone un reto para los especialistas implicados en su manejo debido a que se trata de entidades con hallazgos clínicos, analíticos, funcionales y radiológicos similares. La toma de biopsias pulmonares quirúrgicas aumenta la capacidad de alcanzar el diagnóstico, pero supone una exploración invasiva con morbi-mortalidad asociada. En los últimos años han evolucionado las guías para el diagnóstico de estas enfermedades, principalmente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con cambios sustanciales que buscan entre otros objetivos evitar la necesidad de biopsias, y mejorar la descripción de los patrones radiológicos. Pese a ello, existen algunas controversias en el papel de estos hallazgos radiológicos, por lo que esta tesis doctoral se concibe con la idea de intentar llenar algunos de esos vacíos en el conocimiento. Nuestra hipótesis de trabajo fue que algunos hallazgos radiológicos en la TCAR permitirían separar los grandes patrones histológicos de la EPID, y podrían tener un valor pronóstico. Por ello, nuestros objetivos principales fueron, por un lado, aclarar el valor del hallazgo de atenuación en mosaico para el diagnóstico de las EPID, más concretamente si su localización diferenciada en áreas de fibrosis o de pulmón sano es capaz de mejorar la capacidad para diferenciar a los pacientes con patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) y de no NIU. Y, por otro lado, nos planteamos analizar si los diferentes patrones radiológicos, con la nueva clasificación en cuatro grupos propuesta en las guías de la ATS/ERS/JRS/ALAT, conllevan un pronóstico diferente.

Para ello se recogieron de forma retrospectiva los datos clínicos, analíticos, funcionales radiológicos, histológicos, de tratamiento y de supervivencia de los pacientes valorados en nuestro centro en un periodo de 10-12 años. Se revisaron las imágenes de TCAR torácica por 2 o 3 radiólogos torácicos, con descripción de los hallazgos y patrones radiológicos de acuerdo con las nuevas guías.

Los resultados fueron relevantes, ya que el hallazgo de atenuación en mosaico fue muy frecuente en todos los patrones radiológicos y en los pacientes con histología de NIU y de no NIU, pero al analizar su asociación con las áreas de fibrosis, su presencia en áreas no fibróticas se asoció de forma estadísticamente significativa con los patrones radiológicos indeterminado para NIU y no NIU, y con los patrones histológicos concordantes con no NIU. Además, se apreció asociación con diagnósticos diferentes de FPI (principalmente neumonitis por hipersensibilidad). Respecto al pronóstico y su relación con los patrones radiológicos, el resultado fue que los pacientes con patrón radiológico de probable NIU tenían una menor supervivencia a los dos años que aquellos con patrón de NIU, incluso tras ajustar por variables relevantes como edad, sexo, FVC y extensión global de la fibrosis.

Como se discute a lo largo de esta tesis, consideramos estos resultados relevantes, ya que pese a las potenciales limitaciones de nuestro estudio, el matiz de la atenuación en mosaico alejada de áreas de fibrosis en más de 3 lóbulos podría ser tenido en cuenta en la publicación de las próximas guías para el diagnóstico de FPI, ya que puede resultar útil para mejorar los criterios diagnósticos y para acotar mejor cuando debemos considerar la atenuación en mosaico como un hallazgo sugestivo de otras entidades diferentes de FPI. Además, nuestra aportación sobre el diferente pronóstico entre los pacientes con FPI y patrón de NIU y probable NIU refuerza mantener ambos patrones como diferenciados, pese al debate actual en la literatura médica sobre este tema.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases (ILD) diagnosis is a challenge for the specialists involved in their management because there are entities with similar clinical, functional, and radiological findings. Surgical lung biopsy has typically been an essential tool for diagnosing ILD, but as an invasive test carries risks, with mortality near 1% and morbidity of approximately 5%. In recent years, guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) have evolved, with substantial changes to improve the description of radiological patterns, and to avoid the need for biopsies. Despite this, there are some controversies in the role of these radiological findings, so this doctoral thesis is conceived to fill some of these gaps in knowledge. Our hypothesis was that some radiological findings on high-resolution computed tomography (HRCT) could separate the histological patterns of ILD and could have prognostic value. Our main objective was to clarify the value of mosaic attenuation for the diagnosis of ILD, more specifically whether its location in fibrotic areas or in healthy lung could differentiate patients with usual interstitial pneumonia (UIP) and non-UIP histological patterns. Another objective was to analyse whether the different radiological patterns, with the new classification into four groups proposed in the ATS/ERS/JRS/ALAT guidelines, lead to a different prognosis.

Clinical, functional, radiological, histological, treatment and survival data of the patients evaluated in our centre over a period of 10-12 years were collected retrospectively. Chest HRCT images were reviewed by 2 or 3 chest radiologists, with a description of the findings and radiological patterns in accordance with the new guidelines.

Results were relevant. The finding of mosaic attenuation was very frequent in all radiological patterns and in patients with histology of UIP and non-UIP. But when analysing its association with areas of fibrosis, its presence far from fibrotic areas was associated with the indeterminate and non-UIP radiological patterns, and with the non-UIP histological pattern. In addition, an association with diagnoses other than IPF (mainly hypersensitivity pneumonitis) was observed. Regarding the prognosis and its relationship with radiological patterns, patients with a radiological pattern of probable UIP had a lower two-year survival than those with a UIP pattern, even after adjusting for relevant variables such as age, sex, forced vital capacity (FVC), and global extent of fibrosis.

As discussed throughout this thesis, we consider these results relevant. Despite the potential limitations of our study, our finding about mosaic attenuation far from fibrotic areas in more than 3 lobes could be considered in the publication of the next guidelines for the diagnosis of IPF. We consider it may be useful to improve the diagnostic criteria and to better delimit when we should consider mosaic attenuation as a finding suggestive of entities other than IPF. In addition, our contribution on the different prognosis between patients with IPF and a UIP or probable UIP pattern, reinforces maintaining both patterns as differentiated, despite the current debate in the medical literature on this topic.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de patologías con sintomatología inespecífica consistente en disnea y tos [1], que suponen un reto diagnóstico por las diferentes entidades que engloban, y la necesidad de integrar datos clínicos, analíticos, radiológicos e histológicos para alcanzar el diagnóstico. Todas estas entidades comparten una sintomatología común, pero difieren en pequeños detalles, que nos permitirán diferenciar unas de otras. Habitualmente es necesario para alcanzar un diagnóstico preciso la valoración en comités multidisciplinares compuestos por las diferentes especialidades involucradas (neumología, radiología, reumatología, etc.), y que supone el patrón de oro para el diagnóstico de las EPID [2].

Dentro de las enfermedades intersticiales, la EPID fibrótica más frecuente entre las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Esta entidad se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, progresiva, de causa desconocida, que afecta principalmente a adultos de edad avanzada y cuya afectación se limita al pulmón, y que se correlaciona con el patrón radiológico e histológico de neumonía intersticial usual (NIU) [3]. En comparación con otras EPID, la FPI tiene peor pronóstico, con una supervivencia media de entre 2 y 5 años desde el diagnóstico [3-5]. En los últimos años ha existido un auge en la investigación y producción científica sobre esta enfermedad, ya que la aparición de los nuevos tratamientos antifibróticos [6,7] ha cambiado el manejo y pronóstico de la FPI, haciendo aún más necesario obtener diagnósticos precisos que podrían condicionar las decisiones terapéuticas y con ello el pronóstico de estos pacientes. Más recientemente, las evidencias científicas apoyan el uso de estos fármacos para otras enfermedades fibrosantes progresivas diferentes a la FPI [8-10]. A pesar de ello, sigue siendo importante el diagnóstico causal de la enfermedad intersticial fibrosante progresiva por la diferente actitud terapéutica en el caso de las enfermedades diferentes a la FPI, que habitualmente requieren el uso de fármacos inmunomoduladores o, en otras como la neumonitis por hipersensibilidad (NH), evitar el agente que la provoca [2].

Para el diagnóstico de FPI y otras EPID, dos de los pilares básicos son la radiología mediante la tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) y la histología mediante biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ). La prueba diagnóstica más fiable es la BPQ, pero es una prueba invasiva no exenta de riesgos, con una mortalidad cercana al 1% y morbilidad de aproximadamente el 5% [11]. Además, gran parte de los pacientes con FPI presentan un riesgo incrementado de complicaciones por edad avanzada, comorbilidad o la propia afectación pulmonar, que en algunos contraindicaría la realización de BPQ. Por ello la tendencia en los últimos años es reducir los riesgos de la realización de BPQ: por un lado, minimizando los riesgos de la toma de muestras de biopsia con la aparición de alternativas menos invasivas (biopsia por videotoracoscopia o criobiopsia [12]); y por otro lado tratando de optimizar los datos radiológicos y clínicos para conseguir diagnósticos fiables sin necesidad de recurrir a la BPQ.

En este sentido, en los últimos años se han publicado y mejorado las guías para el diagnóstico de la FPI, con el objetivo de ser más precisas, y determinar en qué casos, y en función de los hallazgos radiológicos, se puede establecer un diagnóstico suficientemente fiable sin necesidad de biopsia. En el año 2000 se publicó un primer consenso de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, publicado por la ATS [3]. Posteriormente se fueron mejorando, con la publicación en el año 2011 de las guías basadas en evidencia por la ATS/ERS/JRS/ALAT [4], con una actualización en el año 2015 [13]. Finalmente, en 2018, se publicó por un lado una nueva edición de las guías de práctica clínica [14], que se han actualizado en 2022 [10] y, por otro lado, la Sociedad Fleischner publicó un consenso de expertos sobre los criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar idiopática [15]. Estas guías coinciden en la mayoría

de los cambios realizados, que suponen un cambio de paradigma respecto al diagnóstico radiológico, con modificaciones sustanciales en los patrones radiológicos que quedan clasificados como patrón de “NIU”, “probable NIU”, “indeterminado para NIU” y “Hallazgos consistentes con un diagnóstico diferente a FPI” (que en adelante llamaremos “no NIU”).

Sin embargo, el papel de algunos de los hallazgos consistentes con un diagnóstico diferente a FPI aún no ha sido aclarado. La atenuación en mosaico es uno de estos hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo por su asociación a otros diagnósticos, principalmente la neumonitis por hipersensibilidad [16-19]. Pero también es un hallazgo frecuente en pacientes con histología de NIU [20] o en FPI [21]. Algunos autores han tratado de aclarar si la localización o la extensión de este hallazgo pueden ayudar a predecir mejor el diagnóstico histológico de no NIU o diagnósticos diferentes de FPI. Pese a que las guías de la Sociedad Fleischner [15] mencionan que la presencia de mosaico en áreas no fibróticas podría diferenciar entre FPI y NH, e incluso algunos radiólogos tienen en consideración esta localización para analizar los patrones radiológicos, ninguna evidencia científica publicada hasta el momento sostiene esta afirmación. Incluso las guías de 2018 de ATS/ERS/JRS/ALAT [14] proponen entre las nuevas líneas de investigación el análisis cualitativo o cuantitativo de la atenuación en mosaico para diferenciar entre pacientes con histología de NIU y FPI de aquellos con otros diagnósticos.

Por tanto, el primer objetivo de nuestro estudio fue analizar la correlación entre estos hallazgos sugestivos de otros diagnósticos (especialmente la atenuación en mosaico y su localización respecto a áreas de fibrosis) y el diagnóstico histológico de NIU. Para ello, decidimos revisar retrospectivamente las imágenes de TCAR torácica al diagnóstico de los pacientes con EPID confirmada mediante biopsia pulmonar quirúrgica en nuestro centro, aplicando los nuevos criterios diagnósticos.

Por otro lado, la relación de los hallazgos radiológicos y el pronóstico en los pacientes con FPI no ha sido del todo aclarada. Pese a que esta relación ha sido previamente estudiada, con algunas evidencias sólidas como la influencia en el pronóstico de la presencia de panalización [22-24] y de su extensión [25], de la severidad de las bronquiectasias por tracción [26-28], o de la extensión global de la fibrosis [29-32]. Sin embargo, pese a que se ha investigado si los diferentes patrones radiológicos condicionan un pronóstico diferente, los resultados publicados no son concluyentes. En la última actualización de las guías de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de FPI de la ATS/ERS/JRS/ALAT de 2022 [10] se debate sobre la posibilidad de combinar los patrones radiológicos de NIU y probable NIU en base a que se manejan de forma bastante similar, ya que en ambas se puede prescindir generalmente de confirmación histológica. Sin embargo, uno de los principales argumentos para que se decidiera finalmente mantener la clasificación en cuatro patrones es que algunos estudios muestran mejor supervivencia de los pacientes con patrón radiológico de probable NIU frente a aquellos con patrón de NIU, mientras que en otros estudios publicados no se aprecian diferencias en la supervivencia entre ambos patrones.

Por tanto, el otro objetivo principal de nuestro estudio fue analizar retrospectivamente las imágenes de TC al diagnóstico de los pacientes con FPI aplicando la nueva clasificación en 4 patrones, con el objetivo de analizar si existen diferencias en la supervivencia en función de los patrones radiológicos o relacionadas con los diferentes hallazgos radiológicos y su extensión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las dos ramas principales de este estudio fueron evaluadas y aceptadas de forma independiente por el "Comité Ético de la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante- Hospital General Universitario Dr. Balmis". Ambos estudios fueron realizados de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, y se obtuvo la exención de consentimiento informado dada la naturaleza retrospectiva de los estudios y la ausencia de intervención.

Población a estudio:

Todos los pacientes incluidos en los estudios han sido valorados y diagnosticados en el Hospital General Universitario Dr. Balmis, hospital de tercer nivel, referencia de cirugía torácica a nivel provincial, y con unidad de EPID acreditada por el comité de acreditación EPID de SEPAR como unidad básica categoría Excelente.

Los pacientes incluidos fueron, por un lado, los pacientes con realización de BPQ entre 2007 y 2019 en los que se disponía de imágenes de TC con menos de un año de diferencia respecto a la BPQ, excluyendo aquellos con enfermedades no fibrosantes o con una causa conocida clara, en los que no había sospecha radiológica de FPI. Tampoco se incluyeron pacientes con muestras de biopsia transbronquial o criobiopsia, ni aquellos con muestras quirúrgicas obtenidas por motivos diferentes al proceso diagnóstico de EPID (principalmente cirugías de resección en neoplasias).

Por otro lado, se incluyeron todos los pacientes diagnosticados entre 2010 y 2019 de FPI en nuestro centro que completaron al menos dos años de seguimiento o fallecieron durante ese periodo de tiempo, excluyendo aquellos que precisaron trasplante pulmonar.

Recogida de datos

Los datos epidemiológicos, clínicos, funcionales, histológicos y de la evolución fueron recogidos de las historias clínicas digitalizadas.

Evaluación radiológica:

Se utilizaron para la revisión las imágenes de las TC torácica más próximas al momento del diagnóstico. Las imágenes de TC torácicas se adquirieron utilizando diferentes equipos de varios centros, por lo que presentaban un amplio rango de características técnicas. Se incluyeron solo las evaluaciones con una calidad aceptable, sin excesivo ruidos ni artefactos respiratorios. Las características técnicas mínimas fueron cortes con un grosor de 1.5 mm o menor, con ventana de pulmón y filtro de reconstrucción espacial de alta resolución, y adquisición volumétrica sin espaciamiento entre reconstrucciones. En caso de existir otras fases, solo se leyeron las exploraciones en fase inspiratoria tomadas en posición supina.

Las imágenes fueron revisadas por dos de tres radiólogos torácicos, JAJ, EGG, MSM, con 24, 11 y 4 años de experiencia respectivamente. La revisión se realizó de manera independiente y ciega, sin conocer datos clínicos ni los diagnósticos de los pacientes, en una estación de PACS, con posibilidad de evaluar las imágenes de forma multiplanar en los planos coronal y sagital para su mejor caracterización y cuantificación. Los hallazgos radiológicos se interpretaron basándose en las guías de la ATS/ERS/JRS/ALAT [14] y el glosario de términos de radiología torácica publicado por la Sociedad Fleischner [33]. Se evaluaron las imágenes de TC torácica recogiendo la presencia o ausencia de reticulación, bronquiectasias por tracción, panalización, patrón en mosaico,

opacidades en vidrio deslustrado, enfisema, quistes y consolidación. Se consideró patrón en mosaico la presencia de lobulillos pulmonares o áreas más extensas de pulmón con atenuación disminuida respecto al pulmón normal. Para el patrón en mosaico y las opacidades de atenuación en vidrio deslustrado, se describió cuando estas alteraciones estaban localizadas exclusivamente en áreas de fibrosis (en el interior o junto a zonas de pulmón con reticulación, distorsión, bronquiectasias por tracción o panalización, y sin afectar a zonas de pulmón sano) o exclusivamente en áreas alejadas de fibrosis (cuando aparecen rodeadas únicamente de pulmón normal). Se cuantificó la extensión global de la enfermedad analizando de forma visual el porcentaje de pulmón patológico en intervalos del 5%. Para cada hallazgo concreto se valoró o bien el porcentaje de pulmón patológico que representaba (cuantificando en intervalos del 5%), o con una escala semicuantitativa clasificando la extensión de cada hallazgo en mínima/dudosa, leve, moderada o severa, adaptada de Hida et al. [34]. Para el patrón en mosaico se registró el número de lóbulos en los que era visible, considerando la llingula como un lóbulo. Para el análisis se describió la presencia de patrón en mosaico cuando era descrito por los lectores en al menos un lóbulo, y se consideró significativo cuando este afectaba a 3 o más lóbulos, tal y como se consideraba en la descripción de los hallazgos inconsistentes para NIU en guías previas [4]. Se consideró patrón radiológico de exacerbación aguda (EA) a la existencia de múltiples áreas parcheadas de vidrio deslustrado que aparecen en pulmón normal, sin signos de fibrosis, especialmente en zonas medias del pulmón [35,36]. Se analizó la distribución tanto en el eje axial (predominio periférico subpleural o peribroncovascular) como zonal (predominio basal). Para la clasificación en patrones radiológicos se utilizaron los criterios de las guías de la ATS/ERS/JRS/ALAT [14]. Las discrepancias en las variables cualitativas se resolvieron en consenso con la participación del tercer lector. Las discrepancias en la cuantificación se resolvieron obteniendo la media entre los valores de cada observador.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como números seguidos del porcentaje, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la mediana y el rango intercuartílico en caso de seguir una distribución no normal, y la media y la desviación estándar en caso de presentar distribución normal. La correlación interobservador para la presencia de los hallazgos y los patrones radiológicos fue evaluada utilizando el coeficiente κ , y para la variación de la extensión de cada hallazgo y de la afectación global se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. La asociación entre variables cualitativas se analizó utilizando la prueba chi-cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas por patrones radiológicos se utilizó el análisis de la varianza ANOVA (o la prueba de Kruskal-Wallis si la distribución era no normal). Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores de riesgo de mortalidad. Para las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se realizó un análisis multivariante con ajuste por edad, sexo, función pulmonar y extensión global de la fibrosis. Las comparaciones en la supervivencia de los pacientes se realizaron utilizando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, con la prueba de log-rank para analizar la significación estadística. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando IBM SPSS Statistics para Windows, versión 19 o versión 25.

RESULTADOS

Los resultados respecto al primer objetivo de la correlación entre el hallazgo de atenuación en mosaico y su localización respecto a áreas de fibrosis con el diagnóstico histológico de NIU se desarrolla en el artículo (*Sci Rep. 2022 May 4;12(1):7289*), que se anexa más adelante.

Los resultados principales en relación con el análisis de la mortalidad a los 2 años en pacientes con FPI, pendientes de su publicación definitiva, se desarrollan a continuación. En el siguiente gráfico se muestra el diagrama de flujo de los pacientes seleccionados para el estudio, finalmente un total de 146.

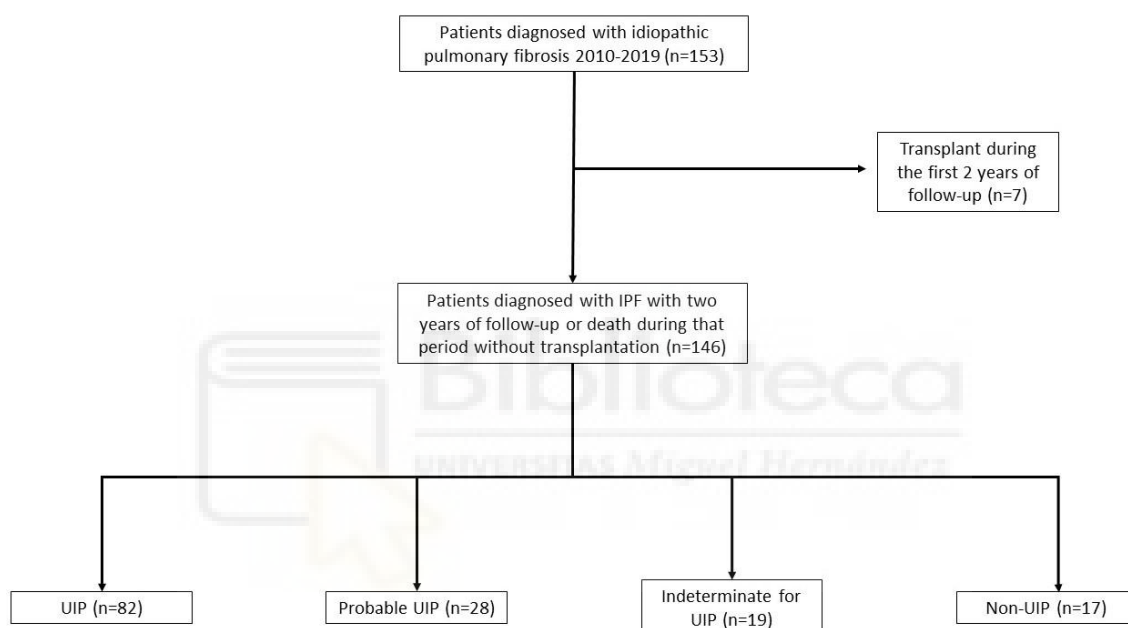


Diagrama de flujo. Descripción de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio. IPF: fibrosis pulmonar idiopática. UIP: neumonía intersticial usual.

La edad media al diagnóstico fue de 71.2 ± 10.6 años. La mayor parte de los pacientes eran hombres ($n = 110, 75.3\%$), con antecedentes de tabaquismo ($n = 97, 66.4\%$). Únicamente 10 (6.8%) tenían historia familiar de EPID. A la exploración física, se objetivaron crepitantes en 122 (83.6%) pacientes y acropaquías en 30 (20.5%). Respecto a los patrones radiológicos, el más frecuente fue el de NIU (82 pacientes, 56.2%), seguido del de probable NIU (28, 19.2%), indeterminado para NIU (19, 13.0%) y no NIU (17, 11.6%). El diagnóstico requirió biopsia pulmonar quirúrgica en 43 (29.5%) pacientes.

En las siguientes tablas se muestran las características basales y los hallazgos radiológicos por patrones radiológicos. Los pacientes con patrón indeterminado y no NIU fueron significativamente más jóvenes. No se objetivaron diferencias en la frecuencia de exacerbación aguda ni el uso de tratamiento antifibrótico entre los diferentes grupos. Se aprecian diferencias significativas en la función pulmonar, con los pacientes con patrón de probable NIU presentando mejor FVC y DLCO al diagnóstico. Los pacientes con patrón radiológico de NIU tenían menor extensión global de la fibrosis.

Tabla 1. Características basales según el patrón radiológico

	<i>NIU</i> (n=82)	<i>Probable NIU</i> (n=28)	<i>Indeterminado para NIU</i> (n=19)	<i>No NIU</i> (n=17)	<i>p valor</i>
Demográficas					
Edad al diagnóstico, años	73.6 ± 9.0	73.0 ± 7.7	65.8 ± 14.3	62.5 ± 11.0	<0.001
Sexo masculino	66 (80.5)	21 (75.0)	10 (52.6)	13 (76.5)	0.091
Antecedentes de tabaquismo	60 (73.2)	19 (67.9)	9 (47.4)	9 (52.9)	0.103
Años-paquete	31.0 (13.8-50.5)	30.0 (15.0-32.0)	45.0 (18.5-52.5)	35.0 (19.0-51.5)	0.756
Duración de síntomas hasta el diagnóstico, meses	6.0 (2.0-12.0)	6.0 (2.0-8.0)	8.0 (2.0-24.0)	7.0 (1.5-18.0)	0.175
Disnea (mMRC)					
0	17 (21.3)	9 (32.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	-
1	12 (15.0)	8 (28.6)	4 (22.2)	4 (23.5)	
2	34 (42.5)	10 (35.7)	9 (50.0)	9 (52.9)	
3	15 (18.8)	1 (3.6)	4 (22.2)	4 (23.5)	
4	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tos	58 (72.5)	10 (35.7)	15 (83.3)	8 (47.1)	0.001
Tratamiento antifibrótico	42 (51.2)	16 (57.1)	12 (63.2)	7 (41.2)	0.566
Pruebas funcionales					
FVC, ml	2318.0 ± 821.2	2577.1 ± 784.7	1920.0 ± 594.7	2082.0 ± 601.4	0.036
FVC, %	74.8 ± 18.7	89.3 ± 23.7	68.5 ± 16.6	61.3 ± 16.3	<0.001
DLCO, %	50.3 ± 19.7	66.5 ± 19.2	46.5 ± 22.0	44.1 ± 13.1	0.001
TLC, ml	4198.5 ± 1012.5	4091.0 ± 1273.6	3214.0 ± 722.0	3826.7 ± 1019.7	0.064
TLC, %	74.5 (64.0-85.3)	69.0 (56.0-82.0)	57.0 (51.5-71.5)	69.0 (63.0-84.0)	0.175
Distancia TM6M, m	431.0 (337.8-480.0)	440.0 (378.0-480.0)	454.0 (295.0-540.0)	380.0 (289.5-448.0)	0.102

Datos mostrados como n (%) o mediana (rango intercuartílico). En negrita diferencias estadísticamente significativas. mMRC: modified Medical Research Council. FVC: forced vital capacity. DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. TLC: total lung capacity. TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

Tabla 2. Hallazgos radiológicos según el patrón radiológico

	NIU (n=82)	Probable NIU (n=28)	Indeterminado para NIU (n=19)	No NIU (n=17)	p valor
Reticulación	82 (100.0)	28 (100.0)	19 (100.0)	16 (94.1)	0.054
Bronquiectasias por tracción	82 (100.0)	28 (100.0)	19 (100.0)	16 (94.1)	0.054
Extensión bronquiectasias por tracción					-
Mínimas/dudosas	1 (1.2)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Leves	3 (3.7)	14 (50.0)	2 (10.5)	7 (43.8)	
Moderadas	18 (22.0)	10 (35.7)	8 (42.1)	5 (31.3)	
Graves	60 (73.2)	2 (7.1)	9 (47.4)	4 (25.0)	
Panalización	81 (98.9)	4 (14.3)	16 (84.2)	3 (17.6)	<0.001
Extensión panalización					-
Mínimas/dudosas	15 (18.5)	4 (100.0)	7 (43.8)	1 (33.3)	
Leves	33 (40.7)	0 (0.0)	3 (18.8)	2 (66.7)	
Moderadas	29 (35.8)	0 (0.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	
Graves	4 (4.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	
Vidrio deslustrado	52 (63.4)	14 (50.0)	17 (89.5)	16 (94.1)	0.003
Patrón de exacerbación aguda	7 (8.5)	1 (3.6)	2 (10.5)	2 (11.8)	0.746
Atenuación en mosaico	62 (75.6)	18 (64.3)	18 (94.7)	14 (82.4)	0.101
Enfisema	35 (42.7)	2 (7.1)	7 (36.8)	4 (23.5)	0.005
Extensión global, %	55.0 (40.0-60.0)	60.0 (40.0-62.5)	75.0 (60.0-80.0)	70.0 (65.0-70.0)	<0.001

Datos mostrados como n (%) o mediana (rango intercuartílico). En negrita diferencias estadísticamente significativas. NIU: neumonía intersticial usual

Las tablas 3 y 4 muestran los resultados de la regresión de Cox para la supervivencia a los dos años de acuerdo con las características basales y los hallazgos radiológicos y patrones respectivamente. El tratamiento antifibrótico, mejor función pulmonar y menor extensión de las bronquiectasias por tracción fueron factores protectores. La presencia de panalización, el patrón de exacerbación aguda y la mayor extensión global de la fibrosis fueron predictores de mortalidad. Respecto a los patrones radiológicos, se encontraron diferencias significativas entre los patrones de NIU y probable NIU, mayor mortalidad a los dos años para los pacientes con patrón de NIU, Todas las diferencias se mantuvieron tras ajustar por edad, sexo, función pulmonar y extensión global de la fibrosis.

Tabla 3. Factores pronósticos (características basales) de mortalidad a los dos años, evaluados utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

	<i>Univariante</i>		<i>Ajustado por edad, sexo, FVC (%) y extensión global</i>	
	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p valor</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p valor</i>
Demográficas				
Edad al diagnóstico, años	1.03 (0.99-1.06)	0.127		
Sexo masculino	1.44 (0.67-3.10)	0.354		
Antecedentes de tabaquismo	1.14 (0.59-2.18)	0.698		
Años-paquete	1.00 (0.99-1.01)	0.925		
Duración de síntomas hasta el diagnóstico, meses	0.96 (0.91-1.01)	0.102		
Disnea (mMRC)				
0	933.09(0.00-5.49*10 ⁶⁸)	0.929		
1	1829.58 (0.00-1.07*10 ⁶⁹)	0.923		
2	5275.09 (0.00-3.09*10 ⁶⁹)	0.912		
3	10323.22 (0.00-6.04*10 ⁶⁹)	0.905		
4	Ref			
Tos	1.89 (0.95-3.74)	0.070		
Tratamiento antifibrótico	0.45 (0.24-0.83)	0.011	0.51 (0.27-0.98)	0.043
Pruebas funcionales				
FVC, ml	1.00 (1.00-1.00)	0.041		
FVC, %	0.98 (0.96-0.99)	0.003		
DLCO, %	0.96 (0.94-0.99)	0.003		
TLC, ml	1.00 (1.00-1.00)	0.882		
TLC, %	0.99 (0.96-1.01)	0.297		
Distancia TM6M, m	1.00 (0.99-1.00)	0.007		

Datos mostrados como n (%) o mediana (rango intercuartílico). En negrita diferencias estadísticamente significativas. HR: Hazard ratio. IC: intervalo de confianza. mMRC: modified Medical Research Council. FVC: forced vital capacity. FEV1: forced expiratory volume in 1 s. DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. TLC: total lung capacity. TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

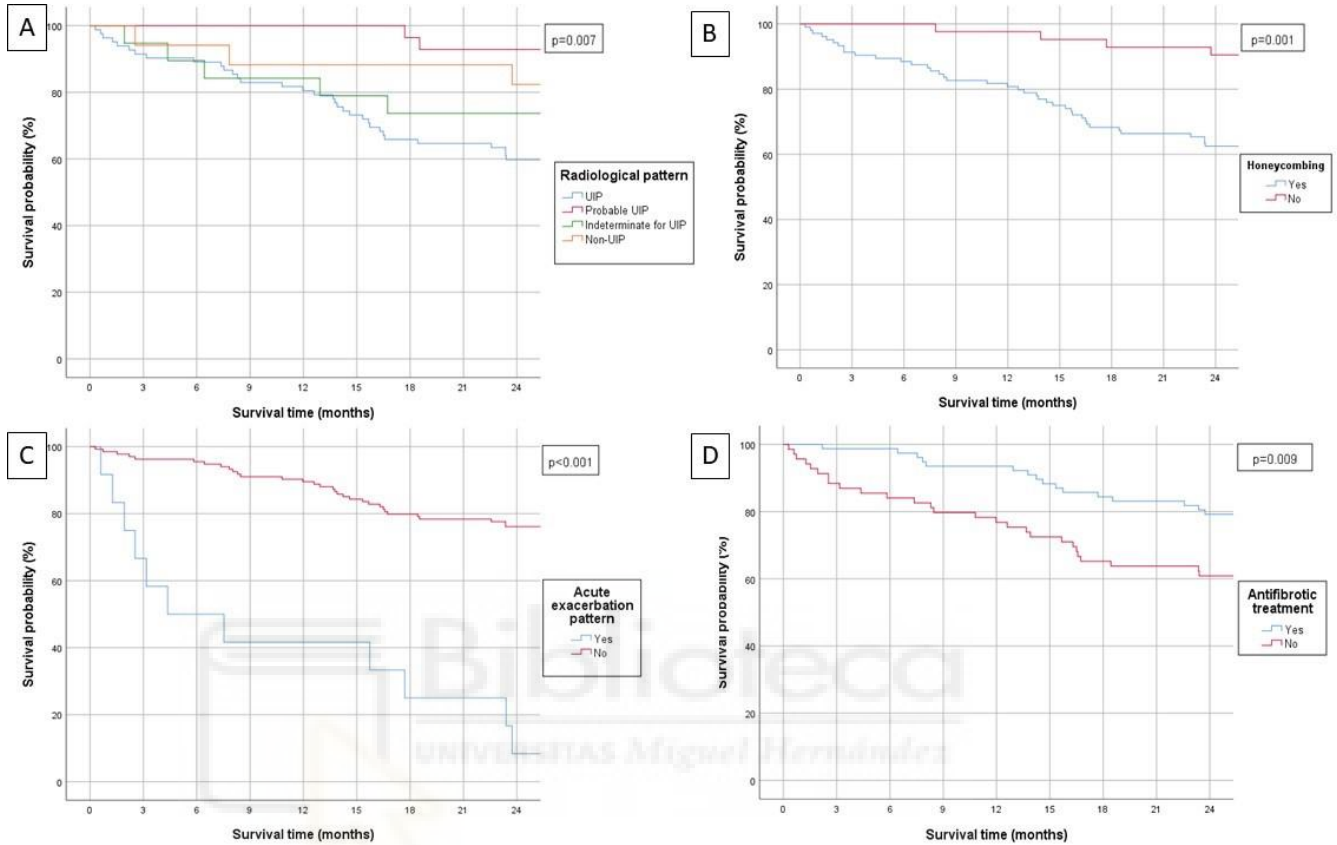
Tabla 4. Factores pronósticos (hallazgos y patrones radiológicos) de mortalidad a los dos años, evaluados utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

	Univariante		Ajustado por edad, sexo, FVC (%) y extensión global	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
Reticulación	20.34 (0.00-6.27*10 ⁷)	0.693		
Bronquiectasias por tracción	20.34 (0.00-6.27*10 ⁷)	0.693		
Extensión bronquiectasias por tracción				
	0.63 (0.09-4.63)	0.653	4.09 (0.41-41.17)	0.232
Mínimas/dudosas	0.06 (0.01-0.46)	0.007	0.13 (0.02-0.98)	0.048
Leves	0.26 (0.11-0.61)	0.002	0.34 (0.13-0.89)	0.029
Moderadas	Ref		Ref	
Graves				
Panalización	4.79 (1.71-13.41)	0.003	3.62 (1.27-10.32)	0.016
Extensión panalización				
Mínimas/dudosas	17050.05 (0.00-5.47*10 ⁸⁹)	0.923		
Leves	25663.43 (0.00-8.23*10 ⁸⁹)	0.919		
Moderadas	32072.07 (0.00-1.03*10 ⁹⁰)	0.918		
Graves	Ref			
Vidrio deslustrado	1.97 (0.95-4.11)	0.070		
Patrón de exacerbación aguda	7.42 (3.71-14.83)	<0.001	4.07 (1.84-8.96)	0.001
Atenuación en mosaico	1.72 (0.76-3.86)	0.192		
Enfisema	1.26 (0.68-2.34)	0.460		
Patrón radiológico				
NIU	Ref		Ref	
Probable NIU	0.14 (0.03-0.59)	0.007	0.23 (0.06-0.99)	0.048
Indeterminado para NIU	0.62 (0.24-1.58)	0.313	0.42 (0.12-1.47)	0.173
No NIU	0.38 (0.12-1.23)	0.107	0.34 (0.10-1.16)	0.084
Extensión global, %	1.04 (1.02-1.06)	<0.001		

Datos mostrados como n (%) o mediana (rango intercuartílico). En negrita diferencias estadísticamente significativas. NIU: neumonía intersticial usual

Las curvas de supervivencia mostraron diferencias significativas según los patrones radiológicos, la presencia de panalización, el debut con patrón de EA y el tratamiento antifibrótico, como se muestra en la siguiente figura. Los pacientes con patrón radiológico de probable NIU, indeterminado para NIU y no NIU presentaban una mortalidad a los dos años de 7.1%, 26.3% y 17.6% respectivamente. El pronóstico fue peor en los pacientes con patrón de NIU, con una

mortalidad a los dos años de 40.2% ($p=0.006$). La panalización se asoció a mayor tasa de mortalidad a los dos años (37.5% vs. 9.5%, $p < 0.001$), como también los pacientes con debut con patrón de EA, con mortalidad de 91.7% a los dos años frente a 8.3% en los que no presentaban exacerbación ($p < 0.001$). Los pacientes que recibieron tratamiento antifibrótico presentaron menor tasa de mortalidad a los dos años (20.8% vs. 39.1%, $p = 0.015$).



Curvas de supervivencia. Comparación de las curvas de supervivencia según (A) patrones radiológicos, (B) presencia de panalización, (C) patrón de exacerbación aguda, y (D) tratamiento antifibrótico. UIP: neumonía intersticial usual.

De los 43 pacientes que fallecieron durante los dos años de seguimiento, 37 (84.0%) fueron por causas respiratorias, de los cuales 16 (37.2%) fueron por progresión de la FPI, 12 (27.9%) por exacerbaciones agudas, 6 (14.0%) por cáncer de pulmón, y 3 (7.0%) por infecciones respiratorias. De los 6 pacientes que fallecieron por causas no respiratorias, las causas fueron dos neoplasias extratorácicas (colon y maxilofacial), una sepsis abdominal, una isquemia arterial, una cirrosis hepática y un fallo renal.

DISCUSIÓN

Algunos hallazgos radiológicos son definidos por las guías para el diagnóstico de FPI [14] como “Hallazgos consistentes con un diagnóstico diferente a FPI” debido a su asociación a otras EPID como se ha demostrado en múltiples estudios. Entre estos hallazgos se incluyen los quistes, la “marcada” o “extensa” atenuación en mosaico, el predominio de opacidades en vidrio deslustrado, nódulos o consolidaciones, así como el predominio peribroncovascular con respeto subpleural o la afectación mayor en campos medios o superiores.

En relación con el atrapamiento aéreo o la atenuación en mosaico, aunque pueden ser un hallazgo normal presente en una proporción significativa de pacientes sanos [37], son muy frecuentes en pacientes con sarcoidosis [38,39] y se han descrito como más asociados a EPID secundarias a enfermedades del tejido conectivo (ETC) que a FPI [40], sin diferencias aparentes entre diferentes ETC [41]. Pero principalmente se han relacionado con el diagnóstico de NH [16,18,19] y son considerados un hallazgo relevante en el patrón radiológico típico de esta entidad [42]. Sin embargo, también está presente en entre un 12.6% [43] y un 21.3% [38] de los pacientes con diagnóstico histológico de NIU. Otras series lo describen en pacientes con diagnóstico de FPI en el 35% [18], 45% [44] o 51% [21], aunque algunos de estos diagnósticos podrían corresponder a NHS no identificadas (hasta un 40% en la serie de Morell et al. [45]). En nuestra serie, hasta el 80% de los pacientes con histología de NIU presentaban algún grado de mosaico. Por tanto, la presencia de atenuación en mosaico por sí misma no parece suficiente para considerar este hallazgo como “inconsistente con NIU” y descartar el diagnóstico de FPI.

Una consideración para tener en cuenta respecto a este hallazgo es la diferente terminología utilizada. Habitualmente se utiliza el término atrapamiento aéreo cuando aparecen áreas de disminución de atenuación en cortes de TC en espiración, mientras que el concepto de atenuación en mosaico se utiliza en las TC en inspiración. Pero algunos estudios utilizan criterios diferentes o utilizan los términos indistintamente. Incluso las propias definiciones de las guías para considerar la atenuación en mosaico como hallazgo inconsistente son imprecisas y con un componente subjetivo, utilizando términos como “marcada” [14] o “extensa” [15].

Al analizar la extensión de la atenuación en mosaico para considerarla significativa, el umbral más utilizado es el de afectación mayor o igual a 3 lóbulos, que es el que utilizaban las guías de 2011 [4]. Barnett et al. [21] realizaron un estudio utilizando tres umbrales diferentes de extensión del mosaico para considerarlo significativo en función del número de lobulillos y lóbulos afectados. Concluyeron que, pese a que aumentar la extensión requerida para considerar el diagnóstico de NHS aumentó la especificidad, ningún umbral permitió excluir completamente el diagnóstico de FPI. En nuestro estudio analizamos también la extensión global y el número de lóbulos afectados, sin encontrar diferencias para predecir histología de NIU. Pese a ello, decidimos considerar como mosaico significativo el que afecta al menos a 3 lóbulos, por ser el considerado en las guías previas y el que mayor peso tiene en la bibliografía publicada.

Aunque el consenso de la sociedad Fleischner [15] sugiere que la presencia de atenuación en mosaico en áreas no fibróticas podría discriminar entre FPI y NH, hasta nuestro conocimiento no se ha realizado ningún análisis en series confirmadas con biopsia quirúrgica. En nuestro estudio analizamos la localización del mosaico según su relación con áreas de fibrosis, con asociación del mosaico en áreas de fibrosis con la NIU histológica, y con patrones no concordantes con NIU cuando se describe alejado de áreas de fibrosis. Objetivamos que la atenuación en mosaico significativa afectando a más de 3 lóbulos únicamente en áreas no fibróticas sirve para predecir la histología diferente de NIU. Además, cuando analizamos los

diagnósticos de estos pacientes, encontramos que, incluso en pacientes con histología de NIU, este hallazgo se asociaba a diagnósticos diferentes de FPI, correspondiendo a entidades en las que la atenuación en mosaico se describe como características [16-19,39-41], como la NH o las EPID-ETC. El hallazgo de atenuación en mosaico, cuando se asocia a áreas fibróticas, probablemente refleja áreas de expansión de lobulillos para compensar la pérdida del espacio aéreo y la elasticidad causada por la fibrosis adyacente. Por tanto, no sugiere enfermedades diferentes de FPI. Sin embargo, cuando la atenuación en mosaico se localiza en áreas no fibróticas, podría relacionarse con atrapamiento aéreo causado por granulomas peribronquiales en NH o bronquiolitis folicular asociada a algunas EPID-ETC.

Hochegger et al. [44] analizaron el atrapamiento aéreo y detallaron su localización en lóbulos superiores. Sus resultados mostraron que la afectación en lóbulos superiores era sugestiva de diagnósticos diferentes de FPI, apareciendo en un 33.3% de estos pacientes, frente al 3.9% en FPI. Pese a que en nuestro estudio no realizamos análisis por zonas, si comparamos nuestros resultados con los de Hochegger et al. [44], es posible que traduzcan hallazgos similares. En FPI la fibrosis suele predominar en campos inferiores, por lo que el mosaico en estas zonas sería el que nosotros describimos como en áreas de fibrosis. Por el contrario, el mosaico en campos superiores se asociaría a zonas menos fibróticas, y correspondería al que nosotros clasificamos como alejado de áreas de fibrosis.

Respecto a otros hallazgos sugestivos de diagnóstico alternativo, nuestros resultados son similares, ya que en la mayoría de los pacientes estaban presentes algunos de estos pese a que presentaban un diagnóstico histológico de NIU. Por ejemplo, en nuestra serie, la ausencia de predominio basal es similar en los grupos de diagnóstico histológico de NIU y no NIU. En el caso del vidrio deslustrado, es muy prevalente tanto en histología de NIU como de no NIU, pero se asociaba frecuentemente a áreas de fibrosis en la NIU, mientras que en la no NIU era más común en áreas no fibróticas.

Por otro lado, con respecto al análisis de los patrones radiológicos y su valor pronóstico, no es un dato que se haya tenido mucho en consideración en la evolución de las guías para el diagnóstico de FPI en los últimos años [3-4,10,14], que obedecen a un intento de optimizar el diagnóstico de NIU sin necesidad de BPQ, pero sin valorar las diferencias en la supervivencia entre los diferentes patrones. En ese sentido, recientemente se ha discutido la posibilidad de combinar el patrón de NIU y el de probable NIU [10], ya que tanto el manejo como el valor predictivo positivo para el diagnóstico de NIU histológica son muy similares. Sin embargo, un aspecto que quedaría por aclarar es si existen diferencias en el pronóstico según los patrones radiológicos, y es aquí donde enmarcamos nuestros resultados. Existen múltiples estudios realizados en los últimos años que muestran resultados variables, y la comparación entre las diferentes series es difícil, ya que se analizan poblaciones de pacientes con diferentes diagnósticos o características, varían los criterios radiológicos utilizados o los endpoints analizados, lo que podría explicar la disparidad de los resultados.

Desde la publicación de las guías internacionales de 2018 [10] con la clasificación en 4 patrones, la bibliografía es escasa. En nuestro estudio encontramos diferencias en la supervivencia entre los patrones de NIU y probable NIU, con una probabilidad de fallecer a los 2 años de un 40.2% frente al 7.1%. Estas diferencias se confirman en el análisis ajustado por edad, sexo, función pulmonar y extensión global de la fibrosis, y también se aprecian en las curvas de supervivencia, pero no se encontraron diferencias significativas con respecto al patrón indeterminado como en otras series [46,47], ni el no NIU. Usando estos criterios, Choe et al. [46] demostraron mejor pronóstico en pacientes con patrón indeterminado para NIU incluyendo diagnósticos de FPI, neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática y neumonitis por hipersensibilidad crónica, pero también al analizar únicamente el subgrupo de FPI. Resultados similares publicaron Kwon

et al. [47] en una serie de pacientes con FPI y BPO, con mejor supervivencia de los pacientes con patrón indeterminado frente al resto, aunque con resultados difíciles de extrapolar a la actualidad al tratarse de pacientes más antiguos, diagnosticados entre 1995 y 2016, con bajo porcentaje de pacientes tratados con antifibróticos y aún un uso elevado de corticoides e inmunosupresores como tratamiento estándar. Sin embargo, no encontraron diferencias en el pronóstico entre pacientes con patrón de NIU y probable NIU, como Fukihara et al. [48], que pese a encontrar diferencias en la supervivencia entre estos dos patrones en pacientes con NII, no las encontraron al analizar solo el subgrupo de pacientes con diagnóstico de FPI por el comité multidisciplinar. Diridollou et al. [49] reclasificaron como probable NIU o indeterminado para NIU a 89 pacientes con el antiguo patrón de posible NIU, y objetivaron peor pronóstico en los pacientes con probable NIU.

Utilizando la clasificación por patrones antigua de las guías de 2011 [4], los resultados también son discordantes. Algunos grupos encontraron diferencias similares a las de nuestro estudio, con peor pronóstico en los pacientes con patrón radiológico de NIU frente al de posible e indeterminado para NIU [27,28,50], mientras que, en otros estudios en pacientes con FPI [51-54] o NII [55], no se encontraron diferencias. Sin embargo, en algunas de estas series [54,55], las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier tienden a separarse, lo que sugiere que, con un mayor número de pacientes o mayor tiempo de seguimiento, sí que se podrían encontrar diferencias. En nuestro estudio también encontramos diferencias significativas en las curvas de supervivencia, con peor pronóstico en los pacientes con patrón de NIU.

En cuanto al estudio de los diferentes hallazgos radiológicos y su relación con el pronóstico, en consonancia con los resultados de la correlación del patrón NIU con la mortalidad a dos años, en nuestro estudio la presencia de panalización se asoció a peor pronóstico, como se ha demostrado en estudios previos [56,57]. Sin embargo, destaca el hallazgo de que los 5 pacientes que presentaban panal definido como severo según nuestra revisión se encontraban en el grupo de supervivientes, por lo que alguno de estos casos podría representar una forma de “panal exuberante” descrita como típica de las enfermedades del colágeno, y por tanto asociada potencialmente a mejor pronóstico, tal vez como evolución de cuadros de neumonía intersticial no específica como propone Chung et al. [58]. Aunque en nuestro estudio la presencia de bronquiectasias no se relacionó con la mortalidad, como sí han descrito otros autores [29], la mayor severidad de estas se asoció a mayor mortalidad, como se ha demostrado en pacientes con enfermedades intersticiales fibrosantes [26] y en series de pacientes con ILA [59,60]. En nuestra serie, la extensión global de la fibrosis también se asoció al pronóstico, como ya ha sido ampliamente reportado tanto en pacientes con FPI [29-31] como en NII fibrótica [26,61,62], y más recientemente se ha demostrado en estudios que usan cuantificación automática mediante sistemas de deep-learning [32].

Además, en nuestro estudio analizamos el hallazgo que definimos como patrón de EA, que se manifiesta como un dato muy relevante en el pronóstico, ya que aparece en hasta un 8.3% de los pacientes con FPI al diagnóstico y su presencia multiplica por 7 la probabilidad de fallecer a los dos años. Si bien ya es conocido que las exacerbaciones agudas son un factor de mal pronóstico, siendo la causa de muerte más frecuente en pacientes con FPI [36,63], nuestros resultados advierten de la necesidad de reconocer dicho patrón radiológico [35] y tomar decisiones terapéuticas precoces en estos pacientes [36,64,65].

La asociación de la supervivencia con el uso de tratamiento antifibróticos también es un dato conocido desde la aprobación de los tratamientos antifibróticos [7,66], y en nuestra serie también se objetiva la asociación de estos tratamientos a una mayor supervivencia ya en los dos primeros años de seguimiento.

Con respecto a las limitaciones del estudio, una de las principales sería el número de pacientes incluidos, especialmente en el patrón NIU y probable NIU en el estudio de pacientes con biopsia quirúrgica (ya que en éstos se prescinde habitualmente de la BPQ), y en los patrones indeterminado y no NIU para el estudio del pronóstico en pacientes con FPI (dado que estos patrones son mucho menos frecuentes entre los pacientes con esta enfermedad. La aplicación de los nuevos criterios de manera retrospectiva es una limitación difícil de salvar dado la velocidad con la que se actualizan los criterios radiológicos, que probablemente dejarían obsoletos los resultados de cualquier proyecto prospectivo antes incluso de haber finalizado el estudio. La heterogeneidad en la adquisición de imágenes de TCAR por diferentes equipos podría ser una limitación, aunque los estudios sólo se incluyeron si cumplían unos mínimos de calidad. Por otro lado, no todos los pacientes tienen confirmación histológica, aunque en base a las guías actuales la combinación de los patrones radiológicos y la valoración por el comité multidisciplinar suponen una herramienta diagnóstica fiable. En el análisis del pronóstico por patrones, las diferencias en variables relevantes como la edad o la función pulmonar entre los diferentes grupos podría suponer una limitación para interpretar las diferencias en el pronóstico. Sin embargo, al realizar el ajuste por estas variables, se mantienen las diferencias en la supervivencia. Otra limitación podría ser la subjetividad en la evaluación de los hallazgos radiológicos, sin embargo, se aportan datos de la correlación interobservador entre los radiólogos que participaron en las lecturas de TCAR torácica adecuada a las características del estudio. Por último, el estudio se realizó en un único centro, y los lectores también pertenecen al mismo hospital, que pese a ser un hospital de referencia y haber incluido pacientes derivados de otros hospitales, podría dificultar la posibilidad de extrapolar los resultados.



CONCLUSIONES

Las conclusiones más relevantes de nuestro estudio son, por un lado, la demostración en nuestra serie de que la consideración diferenciada de la atenuación en mosaico en función de su localización ayuda a diferenciar el diagnóstico histológico de NIU. En nuestro caso, la atenuación en mosaico alejada de áreas de fibrosis se asoció al diagnóstico histológico diferente de NIU.

Por otro lado, concluimos que en nuestra serie existen diferencias en el pronóstico entre los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con patrón radiológico de NIU y de probable NIU, con mayor mortalidad a los dos años en los pacientes con patrón de NIU.



BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–48.
2. Wijsenbeek M, Cottin V, Spectrum of Fibrotic Lung Diseases, *N Engl J Med* 2020;383:958-68.
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. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
5. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby T V., et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: Survival implications. *Thorax* 2003;58:143–8.
6. Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
7. Richeldi L, et al. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108:1023-30.
8. Flaherty KR, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–27.
9. Behr J, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 476–86.
10. Raghu G, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-e47.
11. Lieberman S, Gleason JB, Ilyas MIM, Martinez F, Mehta JP, Savage EB. Assessing the Safety and Clinical Impact of Thoracoscopic Lung Biopsy in Patients with Interstitial Lung Disease. *J Clin Diagn Res* 2017;11:OC57–9.
12. Korevaar DA, Colella S, Fally M, Camuset J, Colby T V, Hagemeyer L, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2022;60.
13. Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192: e3-e19.
14. Raghu G, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):e44–e68.
15. Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-53.
16. Johannson KA, Elicker BM, Vittinghoff E, et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2016. p. 951–954.
17. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52.

18. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology United States*; 2008; 246: 288–297.
19. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197: 1036–1044.
20. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby T V., et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 1189–1197.
21. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J. England*; 2019; 54.
22. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, Montner S, Churpek MM, Noth I, et al. Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:580-8.
23. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest.* 2019;155:699-711.
24. Inomata M, Jo T, Kuse N, Awano N, Tone M, Yoshimura H, et al. Clinical impact of the radiological indeterminate for usual interstitial pneumonia pattern on the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2021;59:81-9.
25. Nakagawa H, Ogawa E, Fukunaga K, Kinose D, Yamaguchi M, Nagao T, et al. Quantitative CT analysis of honeycombing area predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis with definite usual interstitial pneumonia pattern: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2019;14:e0214278.
26. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol.* 2011;21:1586-93.
27. Mononen ME, Kettunen H-P, Suoranta S-K, Kärkkäinen MS, Selander TA, Purokivi MK, et al. Several specific high-resolution computed tomography patterns correlate with survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis.* 2021;13:2319-30.
28. Romei C, Tavanti L, Sbragia P, De Liperi A, Carrozzi L, Aquilini F, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: do HRCT criteria established by ATS/ERS/JRS/ALAT in 2011 predict disease progression and prognosis? *Radiol Med.* 2015;120:930-40.
29. Sumikawa H, Johkoh T, Colby T V, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:433-9.
30. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488–493.
31. Nagao T, Nagai S, Hiramoto Y, et al. Serial evaluation of high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in usual interstitial pneumonia. *Respiration* 2002; 69: 413–419.
32. Humphries SM, Mackintosh JA, Jo HE, Walsh SLE, Silva M, Calandriello L, et al. Quantitative computed tomography predicts outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2022;27:1045-53.
33. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology United States*; 2008; 246: 697–722.

34. Hida T, Nishino M, Hino T, et al (2020) Traction Bronchiectasis/Bronchiolectasis is Associated with Interstitial Lung Abnormality Mortality. *Eur J Radiol* 129:109073
35. Silva CIS, Müller NL, Fujimoto K, Kato S, Ichikado K, Taniguchi H, et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2007;22:221–9.
36. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265–75.
37. Tanaka, N. et al. Air trapping at CT: High prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology U. S.* 227, 776–785 (2003).
38. Terasaki, H. et al. Pulmonary sarcoidosis: Comparison of findings of inspiratory and expiratory high-resolution CT and pulmonary function tests between smokers and nonsmokers. *AJR. Am. J. Roentgenol. U. S.* 185, 333–338 (2005).
39. Miller, W. T. J., Chatzkel, J. & Hewitt, M. G. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann. Am. Thorac. Soc. U. S.* 11, 874–881 (2014).
40. Tokura, S. et al. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol. Engl.* 55, 1050–1055 (2014).
41. Tanaka, N. et al. HRCT findings of collagen vascular disease-related interstitial pneumonia (CVD-IP): A comparative study among individual underlying diseases. *Clin. Radiol. Engl.* 73, 833.e1–833.e10 (2018).
42. Raghu, G. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202, e36–e69 (2020).
43. Chung, J. H. et al. CT-pathologic correlation of major types of pulmonary current guidelines. *Am. J. Roentgenol.* 210(5), 1034–1041 (2018).
44. Hochegger, B. et al. Air trapping in usual interstitial pneumonia pattern at CT: Prevalence and prognosis. *Sci. Rep.* 8, 1–6 (2018).
45. Morell, F., Villar, A. & Montero, M. -Á. G. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective case-cohort study. *Lancet Respir. Med. Engl.* 1, 685–694 (2013).
46. Choe J, Kwon BS, Do K-H, Hwang HS, Song JW, Chae EJ. Diagnostic and prognostic implications of 2018 guideline for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. *Sci Rep.* 2021;11:16481.
47. Kwon BS, Choe J, Do KH, Hwang HS, Chae EJ, Song JW. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2020;21:295.
48. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J.* 2020;55.
49. Diridollou T, Sohler L, Rousseau C, Angibaud A, Chauvin P, Gaignon T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Significance of the usual interstitial pneumonia (UIP) CT-scan patterns defined in new international guidelines. *Respir Med Res.* 2020;77:72-8.
50. Salisbury ML, Tolle LB, Xia M, Murray S, Tayob N, Nambiar AM, et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir Med.* 2017;131:229-35.
51. Le Rouzic O, Bendaoud S, Chenivesse C, Rémy J, Wallaert B. Prognostic value of the initial chest high-resolution CT pattern in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus Lung Dis Off J WASOG.* 2016;32:353-9.

52. Sumikawa H, Johkoh T, Fujimoto K, Arakawa H, Colby T V, Fukuoka J, et al. Pathologically proved nonspecific interstitial pneumonia: CT pattern analysis as compared with usual interstitial pneumonia CT pattern. *Radiology*. 2014;272:549-56.
53. Arcadu A, Byrne SC, Pirina P, Hartman TE, Bartholmai BJ, Moua T. Correlation of pulmonary function and usual interstitial pneumonia computed tomography patterns in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2017;129:152-7.
54. Novelli F, Tavanti L, Cini S, Aquilini F, Melosini L, Romei C, et al. Determinants of the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:880-6.
55. Lee JW, Shehu E, Gjonbrataj J, Bahn YE, Rho BH, Lee M-Y, et al. Clinical findings and outcomes in patients with possible usual interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2015;109:510-6.
56. Jo HE, Glaspole I, Goh N, Hopkins PMA, Moodley Y, Reynolds PN, et al. Implications of the diagnostic criteria of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: Analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Respirology*. 2019;24:361-8.
57. Jeong YJ, Lee KS, Müller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, et al. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean J Radiol*. 2005;6:143-52.
58. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:307–13.
59. Hata A, Hino T, Putman RK, Yanagawa M, Hida T, Menon AA, et al. Traction Bronchiectasis/Bronchiolectasis on CT Scans in Relationship to Clinical Outcomes and Mortality: The COPDGene Study. *Radiology*. 2022;304:694-701.
60. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:175-83.
61. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology*. 2008;249:328-37.
62. Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, Hwang JH, Kim HJ, Chung MP, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:982-9.
63. Kreuter M, Koegler H, Trampisch M, Geier S, Richeldi L. Differing severities of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): insights from the INPULSIS® trials. *Respir Res* 2019;20:71.
64. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev an Off J Eur Respir Soc* 2018;27.
65. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011;37:356–63.
66. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2014; 370: 2083–92.

ANEXO (copia de las separatas de los artículos)

- Gayá García-Manso I, Arenas-Jiménez J, García-Sevila R, et al. Mosaic attenuation in non-fibrotic areas as a predictor of non-usual interstitial pneumonia pathologic diagnosis [published correction appears in Sci Rep. 2022 Jun 3;12(1):9293]. Sci Rep. 2022;12(1):7289. Published 2022 May 4. doi:10.1038/s41598-022-10750-7





OPEN

Mosaic attenuation in non-fibrotic areas as a predictor of non-usual interstitial pneumonia pathologic diagnosis

Ignacio Gayá García-Manso¹, Juan Arenas-Jiménez², Raquel García-Sevila¹, Sandra Ruiz-Alcaraz³, Marina Sirera-Matilla², Elena García-Garrigós², María Ángeles Martínez-García¹ & Luis Hernández-Blasco^{1,4}

The new radiological diagnostic criteria for diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) seek to optimize the indications for surgical lung biopsy (SLB). We applied the new criteria to a retrospective series of patients with interstitial lung disease (ILD) who underwent SLB in order to analyse the correlation between the radiological findings suggestive of another diagnosis (especially mosaic attenuation and its location with respect to fibrotic areas) and the usual interstitial pneumonia (UIP) pathologic diagnosis. Two thoracic radiologists reviewed the HRCT images of 83 patients with ILD and SLB, describing the radiological findings and patterns based on the new criteria. The association of each radiological finding with radiological patterns and histology was analysed. Mosaic attenuation is highly prevalent in both the UIP and non-UIP pathologic diagnosis and with similar frequency (80.0% vs. 78.6%). However, the presence of significant mosaic attenuation (≥ 3 lobes) only in non-fibrotic areas was observed in 60.7% of non-UIP pathologic diagnosis compared to 20.0% in UIP. This finding was associated with other diagnoses different from IPF, mostly connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) and hypersensitivity pneumonitis (HP). In our series of pathologically confirmed ILD, mosaic attenuation in non-fibrotic areas was a predictor of non-UIP pathologic diagnosis, and was associated with other diagnoses different from UIP, mostly CTD-ILD and HP. If confirmed in larger series, this finding could constitute a valuable tool for improving the interpretation of radiological.

The radiological criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) have recently been updated. First, a new edition of joint clinical practice guidelines for diagnosing IPF has been published by the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Latin American Thoracic Association (ALAT)¹, while the Fleischner Society has also led the development of an expert consensus paper for diagnostic criteria². Although there are some small differences between the new guidelines^{1,2}, both describe, for the first time, four radiological patterns: “usual interstitial pneumonia (UIP),” “probable UIP,” “indeterminate for UIP,” and either “alternative diagnosis”¹ or “CT features most consistent with non-IPF diagnosis”² (hereafter, “non-UIP”) (Fig. 1).

Since the publication of the older version of the guidelines in 2011³, the literature has increasingly supported the tendency to trust the high-resolution computed tomography (HRCT) findings. The new radiological criteria have been improving the diagnostic accuracy until reaching the current version of the guidelines, with limited indications for obtaining histological samples. However, the role of some of the radiological findings described by the guidelines as suggestive of another diagnosis different from UIP has not been fully clarified.

Mosaic attenuation is among these findings suggestive of another diagnosis, due to its closer association with other diagnoses, mainly hypersensitivity pneumonitis (HP)⁴⁻⁷. However, mosaic attenuation is frequent in patients with UIP pathologic diagnosis⁸ or IPF⁹. Different authors have tried to clarify the value of this finding by

¹Department of Pulmonology, ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Pintor Baeza, 11, 03010 Alicante, Spain. ²Department of Radiology, ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, Spain. ³Department of Pulmonology, ISABIAL, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, Spain. ⁴Department of Clinical Medicine, UMH, Alicante, Spain. ✉email: nachogaya@gmail.com

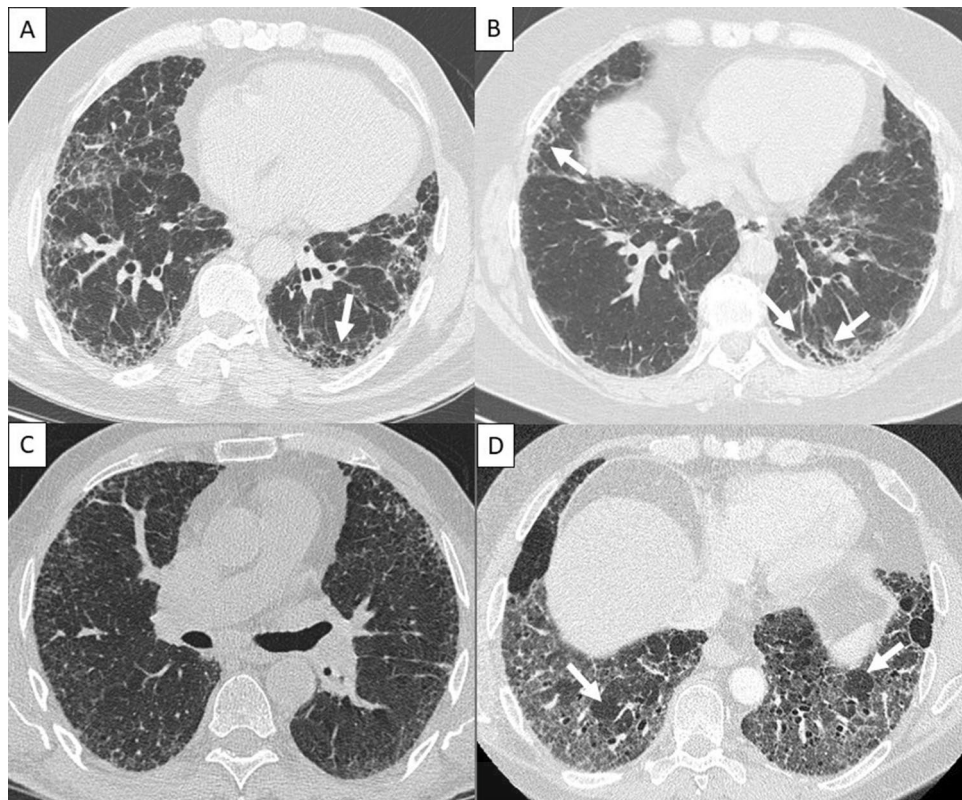


Figure 1. High-resolution computed tomography images of radiological patterns. (A) 67-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and usual interstitial pneumonia (UIP) pathological diagnosis. UIP radiological pattern with subpleural peripheral reticulation, traction bronchiectasis and honeycombing (arrows). (B) 66-year-old woman with IPF and UIP pathological diagnosis. Probable UIP radiological pattern with subpleural peripheral reticulation and traction bronchiectasis (arrows), without honeycombing. (C) 75-year-old man with IPF and UIP pathological diagnosis. An indeterminate pattern was seen consisting of predominating peripheral reticulation which had a diffuse distribution, shown at this section at the middle lung zone. (D) 48-year-old man with IPF and UIP pathological diagnosis. Non-UIP radiological pattern with ground-glass opacities and mosaic attenuation within reticulation areas.

analysing whether the extent or location of mosaic attenuation can help to better predict a non-UIP pathologic diagnosis or a diagnosis other than IPF.

The Fleischner Society White Paper² states that the presence of mosaic attenuation in non-fibrotic areas could be useful for differentiating between IPF and HP. In usual clinical practice, radiologists may consider whether the location of mosaic attenuation is associated with fibrotic areas or appears far from these areas, surrounded by healthy lung; however, this affirmation is not supported by published evidence, as this relationship has never been confirmed. Moreover, the ATS/ERS/JRS/ALAT guidelines¹ propose new lines of research like quantitative or qualitative analysis of mosaic attenuation in order to determine how to differentiate UIP in patients with IPF from UIP-like patterns in patients with other diagnoses.

Thus, in our study we decided to retrospectively review HRCTs at the time of diagnosis, applying the new criteria to a series of patients with ILD confirmed by surgical lung biopsy in order to analyse the correlation between the radiological findings suggestive of another diagnosis (especially mosaic attenuation and its location with respect to fibrotic areas) and the UIP pathologic diagnosis.

Material and methods

This study was approved by “Ethics Committee for Research with Medicines of the Department of Health—Hospital General Universitario de Alicante” and performed in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Study population. Eligible patients were those with ILD who had undergone surgical lung biopsy from 2007 to 2019 in our centre, a tertiary reference hospital for thoracic surgery in our province. Patients were included if they were diagnosed with incident ILD with suspicion of IPF, and their clinical records contained HRCT images taken within a year of their lung biopsy. Exclusion criteria and data for excluded patients are detailed in the supplementary material.

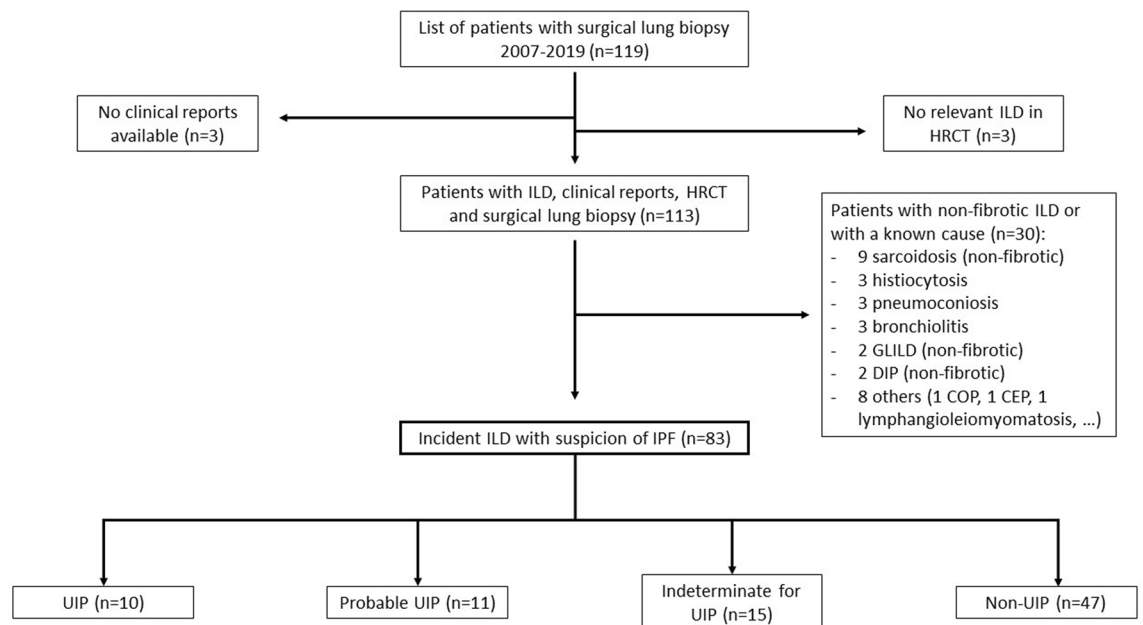


Figure 2. Flow chart. Description of the patients included and excluded in the study. *ILD* interstitial lung disease, *HRCT* high-resolution computed tomography, *GLILD* granulomatous lymphocytic interstitial lung disease, *DIP* desquamative interstitial pneumonia, *COP* cryptogenic organizing pneumonia, *CEP* chronic eosinophilic pneumonia, *IPF* idiopathic pulmonary fibrosis, *UIP* usual interstitial pneumonia.

HRCT evaluation. For our study, we read the chest CT scans performed at the nearest time point to the moment of diagnosis. Two thoracic radiologists, JAJ (24 years' experience) and MSM (4 years' experience), blinded to the patient's clinical data and diagnosis, independently reviewed the images. Using a PACS workstation, they performed a multiplanar evaluation, having the possibility to read coronal and sagittal planes to improve characterization and quantification. The discrepancies in the qualitative variables were resolved in consensus with a third radiologist, EGG (11 years' experience). The radiological findings were interpreted according to the latest ATS/ERS/JRS/ALAT guidelines¹ and the Fleischner Society's glossary of terms for thoracic imaging¹⁰. More details regarding the examinations and interpretation of the images are provided in supplementary materials.

Pathological evaluation. Pathological diagnoses were collected from biopsy samples and reviewed according to the criteria established by current guidelines¹. For the statistical analysis, we classified UIP and probable UIP as "concordant with UIP", and grouped the other patterns into "non-UIP patterns".

Multidisciplinary diagnosis. A multidisciplinary committee, made up of specialists in pulmonology, radiology, pathology, and rheumatology, established the definitive diagnoses based on clinical, radiological, and pathological criteria.

Statistical analysis. We used the κ coefficient to evaluate interobserver concordance for the findings and the radiological patterns identified, and Spearman's correlation coefficient to analyse the variation in the extent of each finding and the degree of affection. The association between categorical variables was analysed using the chi-squared test. To compare quantitative variables by radiological patterns, we used ANOVA (or the Kruskal–Wallis test if the distribution was not normal). *P* values of less than 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed using the SPSS statistical package (IBM, v.19) for Windows.

Ethics approval and consent to participate. This study was approved by "Ethics Committee for Research with Medicines of the Department of Health—Hospital General Universitario de Alicante" and performed in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent waiver was obtained by "Ethics Committee for Research with Medicines of the Department of Health—Hospital General Universitario de Alicante" because of the retrospective nature of the study and the absence of intervention.

Results

The final sample was of 83 patients. Figure 2 shows the flow chart for selecting patients in whom the new guidelines were considered applicable. Table 1 presents the population's baseline characteristics. Mean age at diagnosis was 60.0 ± 11.0 years, and there was a predominance (59.0%) of men. Median time between the included CT and the lung biopsy was 2.9 months (interquartile range 0.9, 4.1). A history of tobacco use was reported in 62.8% of the patients (mean exposure 33.8 ± 24.9 pack-years). Mean forced vital capacity was 2303.9 ± 736.9 mL ($68.8\% \pm 18.6$), and mean diffusing capacity of the lung for carbon monoxide was $54.0\% \pm 20.3$.

	Total population (n = 83)
Demographics	
Age, years	60.0 ± 11.0
Male sex	49 (59.0)
Caucasian	79 (95.2)
ILD's family history	6 (7.2)
Ever smoked	49 (62.8)
Pack-years	33.8 ± 24.9
Duration of symptoms, months*	6.0 (3.0–12.0)
Time between HRCT and biopsy, months*	2.4 (0.9–4.1)
Crackles	60 (72.3)
Clubbing	14 (16.9)
Pulmonary function testing	
FVC, mL	2303.9 ± 736.9
FVC, %	68.8 ± 18.6
FEV1/FVC	85.2 ± 14.9
DLCO, %	54.0 ± 20.3
TLC, mL	3627.7 ± 1019.0
TLC, %	66.6 ± 17.5
6-min walking distance, m	432.8 ± 98.3

Table 1. Population's baseline characteristics. Data are presented as n (%) or mean ± SD, except variables marked with *, presented as median (interquartile range). *ILD* interstitial lung disease, *HRCT* high resolution computed tomography, *FVC* forced vital capacity, *FEV1* forced expiratory volume in 1 s, *DLCO* diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, *TLC* total lung capacity.

Interobserver agreement. The correlation between radiologists is shown in Table 2. It was almost perfect ($\kappa = 0.80$ – 1.00) for the findings of reticulation, traction bronchiectasis, and honeycombing, and substantial ($\kappa = 0.60$ – 0.80) for the presence of ground-glass opacities and the classification of radiological patterns. Regarding mosaic attenuation, agreement was substantial for this finding in at least 3 lobes, located in non-fibrotic areas, its extension and number of lobes, and moderate ($\kappa = 0.40$ – 0.60) for overall mosaic attenuation and within fibrotic areas. Supplementary Table S.1 details the correlation for the pattern classification.

Findings by radiological pattern. Table 3 shows the relationship between ground-glass and mosaic attenuation and the patterns identified. Differences were not observed for the total patients with mosaic attenuation or ground-glass opacities, but they were when we analysed their relationship to fibrotic areas. The relationship between the rest of radiologic findings and radiological patterns is shown in Supplementary Table S.2. As expected, honeycombing appeared in all patients with the UIP pattern, and findings suggestive of another diagnosis different from UIP appear more frequently in indeterminate and non-UIP patterns.

Pathological diagnosis by radiological pattern. Table 4 shows the results of the analysis of pathologic diagnosis by radiological pattern. We observed a high correlation between UIP pathologic diagnosis and UIP, probable UIP, and indeterminate for UIP radiological patterns, with significantly lower values for the non-UIP pattern. Supplementary Table S.3 shows the relationship between radiological patterns, pathology, and multidisciplinary diagnosis.

Radiological findings suggestive of another diagnosis different from UIP. Table 5 shows the radiological findings suggestive of another diagnosis different from UIP classified by pathologic pattern. The most relevant finding is that mosaic attenuation and ground-glass opacities are highly prevalent in both the UIP and non-UIP pathologic diagnosis and with similar frequency; however, in the UIP pathologic diagnosis they appear within fibrotic areas, while in the non-UIP pathologic diagnosis they appear in non-fibrotic areas. When considered significant mosaic attenuation (≥ 3 lobes) in non-fibrotic areas, it was more frequent in non-UIP (60.7%) compared to UIP (20.0%) pathologic diagnosis. Table 6 shows the diagnoses in these patients, having a clear association of this finding with non-UIP pathologic diagnosis and with other diagnoses different from IPF, mostly connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) and HP.

Discussion

We performed a retrospective study in a series of patients with ILD and surgical biopsy in order to analyse the correlation between the radiological findings suggestive of another diagnosis (especially mosaic attenuation and its location with respect to fibrotic areas) and the UIP pathologic diagnosis. We observed that despite mosaic attenuation being a frequent finding in patients with UIP pathologic diagnosis, its appearance exclusively in non-fibrotic areas is suggestive of a non-UIP pathologic diagnosis and is associated with other diagnoses different from IPF.

	Interobserver agreement (95% CI)
Radiological findings	
Reticulation	0.849 (0.634–1.000) ^a
Extent of reticulation	0.832 (0.718–0.908) ^b
Traction bronchiectasis	0.845 (0.671–0.966) ^a
Extent of traction bronchiectasis	0.884 (0.810–0.934) ^b
Honeycombing	0.828 (0.675–0.945) ^a
Extent of honeycombing	0.890 (0.784–0.962) ^b
Ground-glass	0.729 (0.479–0.914) ^a
Ground-glass only within fibrotic areas	0.496 (0.309–0.676) ^a
Ground-glass only in non-fibrotic areas	0.711 (0.474–0.887) ^a
Extent of ground-glass	0.902 (0.847–0.938) ^b
Mosaic attenuation	0.541 (0.372–0.725) ^a
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes	0.640 (0.473–0.783) ^a
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes only within fibrotic areas	0.546 (0.222–0.802) ^a
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes only in non-fibrotic areas	0.610 (0.430–0.764) ^a
Extent of mosaic attenuation	0.767 (0.652–0.851) ^b
Lobes with mosaic attenuation	0.733 (0.586–0.840) ^b
Cysts	0.730 (0.461–0.917) ^a
Emphysema	0.891 (0.737–1.000) ^a
Consolidation	0.628 (0.295–0.849) ^a
Extent of consolidation	0.670 (0.321–0.881) ^b
Nodules	0.659 (0.349–0.881) ^a
Lymph nodes	0.583 (0.157–0.886) ^a
Overall extent of fibrosis	0.703 (0.573–0.800) ^b
Distribution	
Peripheral predominance	0.689 (0.498–0.848) ^a
Peribronchovascular predominance	0.657 (0.485–0.807) ^a
Basal predominance	0.641 (0.467–0.802) ^a
Radiological pattern	
	0.633 (0.493–0.759) ^a

Table 2. Interobserver agreement. All correlation results are statistically significant, P values < 0.001 .

^aInterobserver correlation shown as κ coefficient for qualitative variables. ^bInterobserver correlation shown as Spearman's ρ for quantitative variables.

	UIP (n = 10)	Probable UIP (n = 11)	Indeterminate for UIP (n = 15)	Non-UIP (n = 47)	P value
Ground-glass	8 (80.0)	8 (72.7)	13 (86.7)	44 (93.6)	0.217
Ground-glass only within fibrotic areas	7 (70.0)	6 (54.5)	5 (33.3)	9 (19.1)	0.005
Ground-glass only in non-fibrotic areas	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	14 (29.8)	0.016
Extent of ground-glass, %	6.3 (1.9–18.1)	7.5 (0.0–12.5)	12.5 (7.5–30.0)	55.0 (25.0–80.0)	< 0.001
Mosaic attenuation	8 (80.0)	6 (54.5)	14 (93.3)	38 (80.9)	0.111
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes	5 (50.0)	5 (45.5)	6 (40.0)	32 (68.1)	0.177
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes only within fibrotic areas	4 (40.0)	3 (27.3)	1 (6.7)	3 (6.4)	0.014
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes only in non-fibrotic areas	0 (0.0)	1 (9.1)	6 (40.0)	21 (44.7)	0.012
Extent of mosaic attenuation, %	11.3 (3.8–22.5)	5.0 (0.0–30.0)	10.0 (5.0–30.0)	12.5 (5.0–35.0)	0.601
Lobes with mosaic attenuation	3.0 (0.8–5.0)	1.5 (0.0–5.0)	2.0 (1.0–4.5)	3.5 (1.0–5.5)	0.331

Table 3. Relation between ground-glass and mosaic attenuation and radiological patterns on CT scan. Data are presented as n (%) or mean \pm SD or median (interquartile range). *UIP* usual interstitial pneumonia. In bold statistically significant differences.

	UIP (n = 10)	Probable UIP (n = 11)	Indeterminate for UIP (n = 15)	Non-UIP (n = 47)	P value
Pathologic diagnosis					
Concordant with UIP	10 (100.0)	9 (81.8)	13 (86.7)	23 (48.9)	0.002
Non-UIP patterns	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (13.3)	24 (51.1)	-

Table 4. Relation between radiological pattern and UIP pathologic diagnosis. Data are presented as n (%). *UIP* usual interstitial pneumonia. In bold statistically significant differences.

Radiological finding suggestive of another diagnosis different from UIP	UIP pathologic diagnosis (n = 55)	Non-UIP pathologic diagnosis (n = 28)	P value
Absence of basal predominance	20 (36.4)	14 (50.0)	0.232
Absence of peripheral predominance	12 (21.8)	14 (50.0)	0.009
Ground-glass	48 (87.3)	25 (89.3)	0.790
Ground-glass only within fibrotic areas	24 (43.6)	3 (10.7)	0.002
Ground-glass only in non-fibrotic areas	3 (5.5)	12 (42.9)	<0.001
Mosaic attenuation	44 (80.0)	22 (78.6)	0.879
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes	30 (54.5)	18 (64.3)	0.396
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes only within fibrotic areas	10 (18.2)	1 (3.6)	0.063
Mosaic attenuation ≥ 3 lobes only in non-fibrotic areas	11 (20.0)	17 (60.7)	<0.001
Consolidation	5 (9.1)	7 (25.0)	0.051
Nodules	3 (5.5)	10 (35.7)	<0.001
Cysts	8 (14.5)	5 (17.9)	0.695

Table 5. Radiological findings suggestive of another diagnosis different from UIP by pathologic diagnosis. Data presented as n (%). *UIP* usual interstitial pneumonia. In bold statistically significant differences.

Pathologic pattern	Multidisciplinary diagnosis
11 Concordant with UIP	9 IPF
	2 HP
17 Non-UIP	4 HP
	4 Idiopathic NSIP
	4 CTD-ILD
	2 IPAF
	1 IPF
	1 Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia
	1 Unclassifiable ILD

Table 6. Diagnoses by pathologic pattern in patients with mosaic attenuation ≥ 3 lobes only in non-fibrotic areas. *UIP* usual interstitial pneumonia, *IPF* idiopathic pulmonary fibrosis, *HP* hypersensitivity pneumonitis, *NSIP* nonspecific interstitial pneumonia, *CTD-ILD* connective tissue disease-associated interstitial lung disease, *IPAF* interstitial pneumonia with autoimmune features, *ILD* interstitial lung disease.

Some radiological features are defined by the guidelines as “findings suggestive of another diagnosis”¹ or “CT features more consistent with non-IPF diagnosis”² due to their closer association with other ILDs, as demonstrated in several studies. These features include cysts, marked or extensive mosaic attenuation, predominant ground-glass opacities, nodules or consolidation, and also peribronchovascular predominance with subpleural sparing or upper-lung or middle-lung predominant fibrosis.

Regarding air trapping or mosaic attenuation, although they may be normal findings present in a significant proportion of healthy individuals¹¹, they are very frequent in patients with sarcoidosis^{12,13} and have been found to be more closely associated with CTD-ILD than with IPF¹⁴, with no apparent differences among various CTD¹⁵. Above all, air trapping and mosaic attenuation are associated with HP⁴⁻⁷ and are considered relevant findings in the radiological pattern typical of this pathology¹⁶. However, these findings are also present in 12.6%¹⁷ to 21.3%¹² of patients with UIP pathologic diagnosis. Other series describe them in 35%⁶, 45%¹⁸, or 51%⁹ of patients diagnosed with IPF, albeit some of these diagnoses could correspond to misdiagnosed HP (up to 40% of them, according to Morell et al.’s series¹⁹). In our series, up to 80% of the patients with UIP pathologic diagnosis

presented some degree of mosaic attenuation, so its presence does not appear sufficient to indicate that this finding is “suggestive of another diagnosis” or to rule out UIP.

One consideration with regard to this finding is the different terminology used. “Air trapping” is often used when areas of diminished attenuation appear on expiratory CT scans, while the concept of “mosaic attenuation” is cited in inspiratory CTs. But some studies use different criteria or use these terms synonymously. Even the very definitions used in the guidelines to consider mosaic attenuation as a finding suggestive of another diagnosis are vague and somewhat subjective, using qualifiers such as “marked”¹ or “extensive”².

When analysing the extent of the mosaic attenuation to determine its significance, the most frequently used threshold is the involvement of 3 or more lobes, the same cutoff used in the 2011 guidelines³. Barnett et al.⁹ tested three different thresholds for the extent of the mosaic attenuation, based on the number of lobes affected. The authors concluded that even though enlarging the extension required to consider a diagnosis of HP increased specificity, no threshold could completely exclude the diagnosis of IPF. In our study, we also analysed the overall extent and the number of lobes affected, without finding differences that could predict UIP pathologic diagnosis. Nevertheless, we decided to consider mosaic attenuation as significant when it affected at least three lobes, as this was the threshold in the previous guidelines and the one with the strongest evidence base in the literature.

Although the Fleischner Society White Paper² suggests that the presence of mosaic attenuation in non-fibrotic areas could be a discriminator between IPF and HP, to our knowledge, such analysis has not been previously performed on a pathologically confirmed series. In our study, we analysed the location of the mosaic attenuation in relation to fibrotic areas, and found that it appeared within fibrotic areas in UIP pathological diagnosis and in non-fibrotic areas in the case of non-UIP pathological diagnosis. We found that significant mosaic attenuation affecting ≥ 3 lobes only in non-fibrotic areas is a predictor of a non-UIP pathological diagnosis. Moreover, when we analysed the diagnoses of these patients with significant mosaic attenuation only in non-fibrotic areas, we found that, even in patients with UIP pathologic diagnosis, this finding was associated with diagnoses other than IPF, corresponding to conditions in which mosaic attenuation is described as characteristic^{4-7,13-15}, like HP or CTD-ILD. The finding of mosaic attenuation, when associated with fibrotic areas, probably reflects areas with expanded lobules to compensate the loss of air space and elasticity caused by adjacent fibrosis. It would thus not suggest a condition different from IPF. However, when mosaic attenuation is located in non-fibrotic areas, it could be related to air trapping caused by peribronchial granulomas in HP or follicular bronchiolitis associated with some CTD-ILDs.

Hochhegger et al.¹⁸ analysed air trapping and detailed its location in the upper lobes. Their results showed that the involvement of upper lobes was suggestive of diagnoses other than IPF, which was the case in 33.3% of the sample, compared to 3.9% of patients with IPF. We did not perform analyses by lung zones, but if we compare our results to those reported by these authors¹⁸, they may reflect similar findings. In IPF, fibrosis is usually predominant in lower fields, so mosaic attenuation in these areas would correspond to what we describe as “within fibrotic areas”. In contrast, mosaic attenuation in upper fields would be associated with areas with less fibrosis, which we classify as “in non-fibrotic areas”.

Regarding the other findings suggestive of another diagnosis, our results are similar, since most patients have some of them despite presenting a UIP pathologic diagnosis. For example, in our series, the absence of basal predominance is comparable in both UIP and non-UIP pathologic diagnosis. In the case of ground-glass, it is highly prevalent in both the UIP and non-UIP pathologic diagnosis, but it frequently appears within fibrotic areas in UIP, while in non-UIP it is more commonly in non-fibrotic areas. It is known that ground-glass found within areas of reticulation or with radiological signs of fibrosis probably translates to histological fibrosis and should not be considered a finding that excludes the diagnosis of UIP^{1,2}.

When analysing the correlation between the pathological diagnosis and the radiological patterns, we found that most patients with a radiological pattern of probable UIP or indeterminate for UIP have UIP pathologic diagnosis, despite the presence of CT findings that are described as suggestive of another diagnosis. These results are in accordance with the development of radiological criteria in the latest guidelines, driven by the results of some studies reporting that the probability of having UIP pathologic diagnosis in non-typical patterns was elevated. Series that included only patients with IPF^{8,20} showed that more than 90% of patients with a radiological pattern defined as probable UIP had UIP pathologic diagnosis. In other cohorts more similar to those found in real clinical practice²¹⁻²³, this proportion stood at 60 to 70%. Chung et al.¹⁷ reported UIP pathologic diagnosis in 89.6% of patients with HRCT indicative of UIP, in 81.6% of patients with probable UIP, and in 60.0% of patients with inconsistent with UIP. Few studies have been published applying the 2018 updates^{1,2}. Fukihara et al.²⁴ found that 82.6% of patients with a pattern of probable UIP had UIP pathologic diagnosis. A Japanese series²⁵ analysed 27 patients with a pattern indeterminate for UIP, observing UIP/probable UIP pathologic diagnosis in 7 (25.9%). A French series²⁶ reclassified patients with possible UIP based on the updated criteria, observing UIP pathologic diagnosis in 31/34 (91.2%) of those classified as probable UIP and in 5/7 (71.4%) of those as indeterminate for UIP.

Despite the current tendency in ILD to consider the progression of the fibrosis as the criteria for initiation of antifibrotic therapy, independently of the diagnosis (under the evolving concept of progressive fibrosing ILD)^{27,28}, it will always be important to reach an etiological diagnosis in order to eventually take a different therapeutic approach. In this sense, the characteristics of mosaic attenuation mentioned above could be valuable to suggest either HP, which would prompt the inclusion of antigen avoidance as an important therapeutic measure, or alternatively CTD-ILD, which would include the consideration of treatment lines derived from anti-inflammatory or immunosuppressive therapy.

The main limitations of our study include the small number of patients, especially with UIP and probable UIP patterns, in whom lung biopsy is generally avoided, along with the retrospective application of the new radiological criteria. Moreover, the need for pathological confirmation as a reference standard represents a selection bias in itself, since only atypical cases should be pathologically confirmed, as demonstrated by the high percentage

of indeterminate and non-UIP patterns. For this reason, the mean age of our population is low for patients with IPF, since biopsies are generally avoided in older patients. In any case, pathological confirmation adds value to the multidisciplinary diagnosis as the reference standard, thus increasing the diagnostic significance of the radiological findings described. Another limitation could be the observer subjectivity inherent to the evaluation of mosaic attenuation, as its definition varies across studies, and it can be influenced by the readers' criteria. However, evaluation of its location in relation to fibrotic areas does not seem to be a limitation, as shown by the adequate interobserver correlation ($\kappa=0.610$) that was even better than for the overall finding of mosaic attenuation ($\kappa=0.541$). Finally, our study took place in a single centre, and readers also belonged to a single institution; however, ours is a reference hospital and included patients referred from other hospitals.

Conclusions

In conclusion, findings suggestive of another diagnosis different from UIP such as mosaic attenuation are frequent in those patients with UIP pathologic diagnosis, so its mere presence does not appear sufficient to rule out UIP. However, in our series of pathologically confirmed ILD, the differential consideration of location of the mosaic attenuation in non-fibrotic areas was a predictor of non-UIP pathologic diagnosis and was associated with other diagnoses different from UIP, mostly CTD-ILD and HP. If confirmed in larger series, this finding could constitute a valuable tool for improving the interpretation of radiological patterns.

Received: 21 September 2021; Accepted: 13 April 2022

Published online: 04 May 2022

References

- Raghu, G. *et al.* Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **198**, e44–e68 (2018).
- Lynch, D. A. *et al.* Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* **6**, 138–153 (2018).
- Raghu, G. *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.* **183**, 788–824 (2011).
- Johansson, K. A. *et al.* A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* **71**, 951–954 (2016).
- Salisbury, M. L. *et al.* Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* **52**, 1800443 (2018).
- Silva, C. I. S. *et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis: Differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology U. S.* **246**, 288–297 (2008).
- Morisset, J. *et al.* Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: An international modified Delphi survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **197**, 1036–1044 (2018).
- Yagihashi, K. *et al.* Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* **47**, 1189–1197 (2016).
- Barnett, J. *et al.* Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J. Engl.* **54**, 1900531 (2019).
- Hansell, D. M. *et al.* Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology U. S.* **246**, 697–722 (2008).
- Tanaka, N. *et al.* Air trapping at CT: High prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology U. S.* **227**, 776–785 (2003).
- Terasaki, H. *et al.* Pulmonary sarcoidosis: Comparison of findings of inspiratory and expiratory high-resolution CT and pulmonary function tests between smokers and nonsmokers. *AJR. Am. J. Roentgenol. U. S.* **185**, 333–338 (2005).
- Miller, W. T. J., Chatzkel, J. & Hewitt, M. G. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann. Am. Thorac. Soc. U. S.* **11**, 874–881 (2014).
- Tokura, S. *et al.* Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol. Engl.* **55**, 1050–1055 (2014).
- Tanaka, N. *et al.* HRCT findings of collagen vascular disease-related interstitial pneumonia (CVD-IP): A comparative study among individual underlying diseases. *Clin. Radiol. Engl.* **73**, 833.e1–833.e10 (2018).
- Raghu, G. *et al.* Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **202**, e36–e69 (2020).
- Chung, J. H. *et al.* CT-pathologic correlation of major types of pulmonary current guidelines. *Am. J. Roentgenol.* **210**(5), 1034–1041 (2018).
- Hochhegger, B. *et al.* Air trapping in usual interstitial pneumonia pattern at CT: Prevalence and prognosis. *Sci. Rep.* **8**, 1–6 (2018).
- Morell, F., Villar, A. & Montero, M. -Á. G. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective case-cohort study. *Lancet Respir. Med. Engl.* **1**, 685–694 (2013).
- Raghu, G. *et al.* Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: Secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **2**, 277–284 (2014).
- Brownell, R. *et al.* The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* **72**, 424–429 (2017).
- Salisbury, M. L. *et al.* Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: A cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir. Med.* **118**, 88–95 (2016).
- Kondoh, Y. *et al.* Clinical spectrum and prognostic factors of possible UIP pattern on high-resolution CT in patients who underwent surgical lung biopsy. *PLoS ONE* **13**, 1–11 (2018).
- Fukihara, J. *et al.* Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: Is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?. *Eur. Respir. J.* **55**, 1802465 (2020).
- Inomata, M. *et al.* Clinical impact of the radiological indeterminate for usual interstitial pneumonia pattern on the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* **59**(1), 81–89 (2020).
- Diridollou, T. *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: Significance of the usual interstitial pneumonia (UIP) CT-scan patterns defined in new international guidelines. *Respir. Med. Res. France* **77**, 72–78 (2020).
- Flaherty, K. R. *et al.* Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med. U. S.* **381**, 1718–1727 (2019).
- Behr, J. *et al.* Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med. Engl.* **9**, 476–486 (2021).

Author contributions

I.G.G.M., J.A.J., R.G.S. and L.H.B. have participated in the conception and design of the study. J.A.J., M.S.M. y E.G.G. have contributed to the analysis, data collection and interpretation of the radiological findings. I.G.G.M., R.G.S., S.R.A. y M.A.M.G. have contributed to the acquisition, interpretation and analysis of clinical, epidemiological, functional and histological data. All authors have participated in the writing and/or revision of the manuscript. All authors have given their approval to the final version of the manuscript.

Funding

This work has received funding from two competitive grants from Fundación de Neumología de la Comunidad Valenciana and from Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

Competing interests

The authors declare no competing interests.


Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10750-7>.

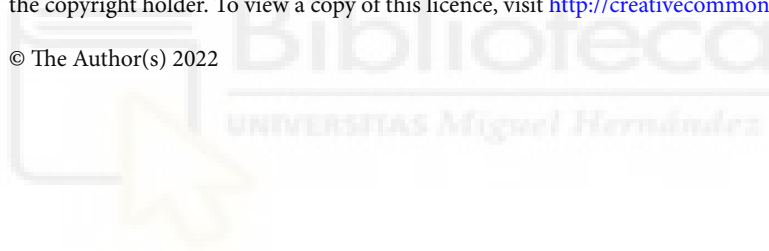
Correspondence and requests for materials should be addressed to I.G.G.-M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022



AGRADECIMIENTOS

A María, Lucas y Jaime, por ser el motor y la ilusión de mi vida. Por su comprensión y ayuda para conciliar mi vida familiar con la laboral y mi investigación.

A mi familia, principalmente a mi padre, por ser el primer “médico” como el que quise ser. Y a Pat por todas sus impresiones que fueron la base de mis conocimientos médicos.

A mi abuela Carmen, que me enseñó que la constancia en el trabajo es la base del éxito.

A Raquel, Juan, y Luis, mentores y parte indispensable de este proyecto. Y al resto de coautores por su trabajo.

A la Neumofamilia, en especial a Sandra, Paloma y Ester, por su colaboración sin la que esta tesis no habría sido posible.

A Moni, que me empujó a ser el mejor médico pese a no ser su trabajo.

A Paloma y Pepe, mis tíos y primeros padrinos en la Medicina.

Y a Concha, mi eterna jefa, que siempre me apoyó en esta investigación, además de preocuparse por mí y por mi familia.

