

11231



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR  
IDIOPATICA Y DIABETES MELITUS TIPO 2 EN LA POBLACION  
MEXICANA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

N E U M O L O G I A

P R E S E N T A

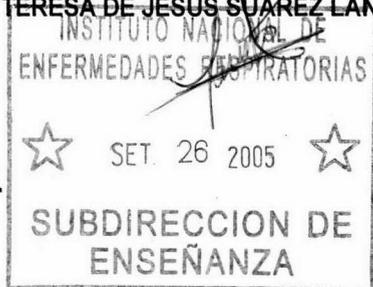
DR. ALBERTO ALEJANDRO FLORES IBARRA

ASESOR: DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGUEZ

COASESOR: DRA. TERESA DE JESUS SUAREZ LANDA



MEXICO, D. F.



2005

0350907



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**Dr. Fernando Cano Valle**

Director General del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**Dr. José de Jesús Villalpando Casas**

Director de enseñanza del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Dra. María Sonia Meza Vargas**

Profesor titular del curso de neumología

**Dr. Jorge Salas Hernández**

Subdirector de enseñanza

**Dra. Renata Báez Saldaña**

Jefe del Departamento de formación de recursos en salud

**Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez**

Jefe de la Clínica de Patologías Intersticiales Pabellón 01 del INER

Tutor de Tesis

**Dr. Teresa De Jesús Suárez Landa**

Medico Adscrito al Clínico de Patologías Intersticiales Pabellón 01

Co-Tutor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco el infinito apoyo a mis padres por haber fomentado mi formación profesional, actualmente alcanzado un logro más en mi vida

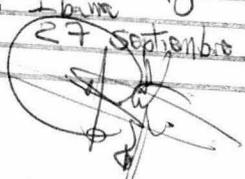
Agradezco a mis hermanos por su apoyo incondicional

Agradezco así mismo a mi esposa e hija el haber tolerado el tiempo empleado en mi desarrollo y haber estado un poco menos con ellas

En ningún momento olvidaré decir... Gracias Dr. Carrillo por su paciencia, confianza y por creer en mí

Así mismo a todos los médicos en la clínica de enfermedades intersticiales del INER por apoyar este trabajo

Por ultimo gracias al apoyo de todos mis compañeros residentes por la convivencia durante el tiempo que compartimos y el que continuaremos compartiendo como neumólogos

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e imprimir el contenido de mi trabajo académico.  
NOMBRE: Alberto Alejandro Flores Ibarra  
FECHA: 27 Septiembre del 2005  
FIRMA: 

**PALABRAS CLAVE Y ABREVIATURAS:**

- INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS..... INER
- CLINICA DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES DEL PULMON..... CEIP
- ENFERMEDADES INTERSTICIALES DEL PULMON..... EIDP
- ENFERMEDAD INTERSTICIAL DIFUSA..... EID
- FIBROSIS INTERSTICIAL IDEOPATICA..... FPI
- NEUMOPATIA INTERSTICIAL USUAL..... NIU
- TOMOGRAFIA COMPUTADA..... TC
- BIOPSIA PULMONAR A CIELO ABIERTO..... BPCA
- DIABETES MELLITUS TIPO 2..... DM2
- CAPACIDAD VITAL FORZADA..... CVF
- PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA..... PFR
- PRESION ARTERIAL DE OXIGENO..... PaO<sub>2</sub>
- SATURACION DE OXIGENO..... Sat.O<sub>2</sub>
- INDICE DE MASA CORPORAL..... IMC

## INDICE

CONTENIDO	PAGINA
RESUMEN-----	6
MARCO TEORICO -----	7-10
Justificación-----	11
OBJETIVO GENERAL-----	11
HIPOTESIS-----	11
MATERIAL Y METODOS-----	12
Criterios de inclusión-----	12
Criterios de exclusión-----	12
Métodos-----	13
Variables-----	13
Escalas de medición y análisis estadístico-----	14
RESULTADOS-----	15-17
DISCUSION-----	18-19
CONCLUSIONES-----	20
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS-----	21-23
ANEXOS: Tablas y Graficas-----	24-29

## RESUMEN.

Como se ha referido en artículos previos, la DM2 presenta una prevalencia incrementada en los pacientes con FPI\*, por lo que el objetivo de este trabajo se centró en el estudio de la mortalidad en los pacientes diabéticos con FPI.

Material y Métodos.- Se revisaron los expedientes clínicos de 203 pacientes con FPI, en el INER, de los cuales 66 pacientes presentaban el antecedente de tener DM2 diagnosticados de FPI por su médico tratante (BPCA en el 29 %) y 137 pacientes con FPI (31% con BPCA), sin DM2, diagnosticados en consenso por la CEIP, Posteriormente los pacientes diabéticos se dividieron para su estudio en fallecidos y no fallecidos.

Resultados.- Los resultados de este trabajo, mostraron que efectivamente los pacientes con FPI con DM2 presentan una sobrevida menor que los pacientes con FPI sin diabetes, con una diferencia notablemente significativa (HR 3.1 IC 95% de 2.0 – 4.7,  $p < 0.0001$ ). Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes con FPI y DM2 presentaron diferencias significativas, en algunas variables estudiadas como el género que no se comportó como se describe internacionalmente en la FPI de 2:1 hombres/mujeres, igualándose en una relación 1:1. Esto crea la duda de que al no haber sido diagnosticados los pacientes en consenso por la CEIP del INER, pudiera no estar claro el diagnóstico de FPI, sin embargo al valorar la mortalidad únicamente en los pacientes con BPCA, que es el "estándar de oro" para el diagnóstico, se conservó la misma tendencia en la mortalidad con alta significancia estadística pero también la relación de 1:1 hombres. Esto nos lleva a pensar la posibilidad de que lo que estamos observando es el comportamiento que se ha referido internacionalmente de que la DM2 es más frecuente en mujeres y que en realidad se está asociando DM2, género femenino y FPI.

Conclusiones.- Los pacientes con FPI con DM2 tienen una mortalidad mayor a los pacientes con FPI sin DM siendo del 50% en los primeros 9 meses después del diagnóstico, el deterioro de los pacientes con FPI sin DM2 fue significativamente mayor que en la FPI con DM2, en la CVF y la Pa O<sub>2</sub>.

3.- Posibilidad de que en realidad estamos observando una asociación, DM2, género femenino y FPI, con alta mortalidad.

## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (EIDP) constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiográficas y funcionales respiratorias similares, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan las estructuras alveolo-intersticiales. El término enfermedad intersticial difusa (EID) no describe realmente el substrato anatomopatológico de dichas entidades clínicas, puesto que éstas afectan no sólo las estructuras alveolo-intersticiales sino también, en muchas ocasiones, las pequeñas vías aéreas, así como las arterias y venas pulmonares.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), denominada también como alveolitis fibrosante criptogenica (AFC) por los autores anglosajones, fue descrita por primera vez por Hamman y Rich en 1935. Su **etiología** es desconocida, aunque se han involucrado factores genéticos, inmunológicos, víricos y ambientales (exposición al polvo de madera y al polvo de metales) en su aparición. La edad media de los pacientes oscila entre 40 y 70 años, aunque existe amplia variación en la edad de presentación. La prevalencia de la enfermedad es de 3-5 casos por 100.000 habitantes.

En el **cuadro clínico** el 10% de los casos los pacientes están asintomáticos. La disnea de esfuerzo progresiva, junto con tos seca persistente, de varios meses de duración son características. Algunos pacientes presentan síntomas sistémicos (fiebre, artromialgias, astenia) en el momento del diagnóstico.

En la **exploración física** destacan los estertores crepitantes, presentes en el 75-90% de los casos y la acropaquia, en un porcentaje similar. La enfermedad puede asociarse a vasculitis de

los dedos, neuropatía periférica, anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica idiopática. No existen alteraciones específicas en los análisis sanguíneos. La VSG suele estar elevada, los anticuerpos antinucleares son positivos en el 20% de los pacientes, y el factor reumatoide en el 25%. Asimismo, puede detectarse aumento de las IgG, e inmunocomplejos circulantes.

En la radiografía de tórax se observan las alteraciones típicas de las enfermedades intersticiales, que afectan principalmente los lóbulos inferiores. En las fases avanzadas es común la imagen en panal. En la Neumopatía intersticial usual (NIU), la Tomografía computada (TC) suele mostrar imágenes reticulares y en panal, bilaterales y simétricas en los lóbulos inferiores. En presencia de criterios clínicos, radiográficos y funcionales respiratorios, actualmente se considera que los hallazgos de la TC son diagnósticos de la NIU. En la exploración de la función respiratoria se observan las alteraciones propias de las enfermedades intersticiales. El lavado broncoalveolar (LBA) se caracteriza por neutrofilia, con eosinofilia o sin ésta, aunque en las fases iniciales puede haber linfocitosis. El diagnóstico definitivo es por biopsia pulmonar a cielo abierto (BPCA).

Como sabemos la **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)** es una enfermedad multifactorial y no es en una afección única, sino un síndrome dentro del cual deben individualizarse diferentes entidades nosológicas. El nexo común de todas ellas es la hiperglucemia y sus consecuencias, es decir, las complicaciones específicas, las cuales son comunes a todas las formas de diabetes. La diabetes es un trastorno crónico de base genética caracterizado por tres tipos de manifestaciones: *a)* un síndrome metabólico consistente en hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas como consecuencia de un déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina; *b)* un síndrome vascular que puede ser macroangiopático y microangiopático y que afecta todos los órganos,

pero especialmente el corazón, la circulación cerebral y periférica, los riñones y la retina, y c) un síndrome neuropático.

En la Encuesta nacional de salud del 2000 publicada por la secretaria de salud en México la prevalencia de DM2 en los individuos de 20 años o más de edad fue de 7.5%. De los individuos con diabetes, 77.3% ya se conocía el diagnóstico y 22.7% fue identificado en su participación en la encuesta. Al expandir estos resultados se estimó que existen al menos 2.8 millones de adultos que se saben diabéticos. Además, de 820 mil sujetos que están afectados pero no habían sido diagnosticados. La prevalencia fue ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres (7.8% y 7.2%, respectivamente).

Los reportes internacionales también muestran cifras con variación en la prevalencia, considerándose alrededor del 10% y se describe que ésta variación depende de factores geográficos, culturales y económicos (5,6).

La prevalencia varió con la edad de los individuos, la más alta se encontró en los sujetos de entre 70 y 79 años de edad (22.4%), y la más baja en los de 20 a 39 años (2.3%). Pese a ello, una proporción importante de los casos inició su enfermedad antes de los 40 años de edad. Esta característica ha sido descrita previamente en poblaciones con prevalencias altas de DM2, y aumenta las posibilidades de tener las complicaciones crónicas de la enfermedad. La persona con diabetes que inicia su enfermedad antes de los 40 años de edad se expone por un tiempo mayor a los efectos adversos de la hiperglucemia. A lo anterior se une la falta de un diagnóstico oportuno. Dentro de los casos, un porcentaje mayor de los sujetos menores de 40 años de edad fueron diagnosticados en la encuesta, comparado contra los casos de mayor edad (29.5% para los menores de 40 años y 21% para los casos de entre 50 y 59 años de edad).

Recientemente en Japón, Tatsuji Enomoto, reportó que la prevalencia de DM2 en FPI fue del 32.7 %, comparado con pacientes sin patología pulmonar, cuya prevalencia fue del 11.4% con un riesgo de DM2 para FPI de 4.06 (IC 95% 1.8 a 9.15) (8). En un trabajo similar, realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) (7), posterior a una selección cuidadosa de los pacientes con criterios claros de FPI, se confirmó una prevalencia de DM2 del 21.3 %. Estos resultados muestran una prevalencia del doble de lo reportado en población abierta y en una cohorte de pacientes japoneses sin patología pulmonar.

Se ha demostrado una mayor asociación entre la DM2 con infecciones del tracto respiratorio, entre ellas la tuberculosis pulmonar, bronquitis aguda, neumonías bacterianas y sinusitis; pero no existen reportes en la literatura internacional en relación a la mortalidad de los pacientes con FPI y DM2, ya que se menciona únicamente a la DM2 como factor de riesgo para fibrosis pulmonar. En México no hay reportes que asocien la mortalidad entre FPI y DM2, por lo que se considera de suma importancia el conocer si existe o no una relación mayor entre mortalidad entre DM2 y FPI.

**JUSTIFICACION:**

Internacionalmente se refiere a la DM2 como factor de riesgo para FPI, pero no se conoce como influye en la mortalidad de la misma esta asociación, por lo que se decidió estudiar a los pacientes con FPI con o sin DM2 para conocer su sobrevida, sin olvidar analizar aquellos factores que indiquen complicaciones en el paciente diabético como son la renal o cardiovascular, que influyan en la evolución de nuestros pacientes con FPI y DM2 en comparación con los pacientes con FPI sin DM2.

**OBJETIVO GENERAL:**

Comparar la mortalidad entre los pacientes con FPI con DM2 en relación con los pacientes con FPI sin DM2.

**HIPOTESIS.**

Los pacientes con FPI con DM2 asociada, tienen menor sobrevida que aquellos pacientes con FPI sin DM2.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Universo de estudio.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón (CEIP) en 66 pacientes con FPI con DM2 y 137 pacientes con FPI sin DM2.

**Diseño de estudio:** Investigación clínica, cohorte retrospectiva.

**Tipo de estudio:** Por ejes de Feinstein podemos clasificarlo en.

Observacional

Retrospectivo

Longitudinal

Descriptivo

### **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes del INER con diagnóstico clínico o por BPCA de FPI con o sin DM2

### **Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes sin diagnóstico de FPI con DM2

## **METODOS:**

Revisamos los expedientes clínicos de 66 pacientes con FPI con DM2, del archivo clínico no pertenecientes a la CEIP y 137 pacientes control con diagnóstico de FPI tomados de la CEIP, por lo que se integraron 2 grupos: pacientes con FPI con DM2 y pacientes con FPI sin DM2. En ambos grupos tomamos en cuenta las pruebas de función respiratoria (PFR), básicamente la CVF, gasometría arterial ( $\text{PaO}_2$ ) y saturación de oxígeno en reposo y en ejercicio. Con el fin de establecer parámetros que sugirieran complicaciones renales o cardiovasculares, en el grupo de pacientes con FPI y DM2 agregamos las variables de Glucosa, Urea, Creatinina, Acido Úrico, depuración de creatinina en orina de 24 horas, Potasio y el antecedente de hipertensión arterial sistémica así como la presencia de cardiopatía isquémica.

### **Variables:**

Las variables que se determinaron en el estudio fueron las siguientes:

Edad: Variable numérica

Genero: Variable categórica

Antecedente de tabaquismo (si/no): Categórica

Evolución (meses): Variable numérica.

Predicho % CVF: Variable numérica

$\text{PaO}_2$ : Variable numérica

Sat  $\text{O}_2$ : Variable numérica

Sat  $\text{O}_2$  ejercicio: Variable numérica

$\text{PaO}_2$ , Sat  $\text{O}_2$  en reposo y ejercicio determinados mediante gasometría arterial.

Glucosa: variable numérica

Ácido Úrico: Variable numérica.

Creatinina: Variable numérica.

Depuración de creatinina en orina de 24 horas: Variable numérica.

Potasio: Variable numérica.

Índice de Masa Corporal (IMC): Variable numérica.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

Los datos fueron analizados en el programa estadísticos SPSS 10 para Windows. La comparación de los datos se hizo de acuerdo al tipo y distribución de las variables. Para las nominales o categóricas, ordinales y dicotómicas se utilizó frecuencias relativas y frecuencias acumuladas. Para variables numéricas continuas o discretas se utilizó en caso de tener una distribución Gausiana, promedio y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente. Para la estadística inferencial, se realizó análisis univariado, la prueba que se utilizó como medida de asociación fue Chi cuadrada o exacta de Fisher según el caso. Se aceptó una alfa de 0.05 y una  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo. Se utilizó la prueba de Kaplan and Meyer y la Prueba de Cox para evaluar mortalidad.

## RESULTADOS:

Se revisaron 203 expedientes de pacientes con FPI del INER, de la Ciudad de México. Dentro de las características básicas generales de los pacientes, 129 fueron hombres (63.5%) y 74 mujeres (36.4%) con una relación hombre:mujer de 2:1, el promedio de edad fue de  $63 \pm 9$  años, el tiempo promedio de evolución general de la enfermedad fue de  $30.8 \pm 22.6$  meses, presentaban antecedente de tabaquismo 134 (57.5%) pacientes, y en 99 (42.5%) pacientes no existió este antecedente. Funcionalmente los pacientes presentaron una Capacidad vital forzada (CVF) de  $68 \pm 20\%$ , una PaO<sub>2</sub> de  $50 \pm 9.4$  mmHg, una saturación en reposo de  $83 \pm 9.3\%$ , y en ejercicio de  $73 \pm 8$  y una glucosa de  $106 \pm 37\%$ . **(Tabla 1)**

Nuestra población general de FPI fue dividida de acuerdo al antecedente de DM2, donde 66 (29%) pacientes fueron diabéticos y 137 (58.7%) pacientes sin DM2. No todos los casos de FPI contaron con estudio histopatológico, ya que solo fue corroborado por biopsia pulmonar a cielo abierto (BPCA) en el 29% de los pacientes con DM2 y en el 31 % de los pacientes sin DM2, en el resto de los pacientes el diagnóstico fue por consenso en la CEIP. Cuando comparamos las diferencias entre ambos grupos, los pacientes con FPI con DM2, 34 (51.5%) fueron del sexo masculino y 32 (48.5%) del sexo femenino con una relación hombre:mujer 1:1, a diferencia de los pacientes con FPI sin DM2 donde encontramos que 95 (69.4%) fueron del sexo masculino y 42 (30.6%) del sexo femenino con una relación hombre:mujer 2:1 (OR 0.4 IC 0.2 – 0.7,  $p \leq 0.0004$ ), en relación a tabaquismo, en el grupo de FPI con DM2, 41 (62.12%) casos fueron positivos y 25 (37.87%) fueron negativos, en los pacientes con FPI sin DM2, 76 (55.47%) fueron positivos y 61 (44.52%) fueron negativos ( $p = 0.8$ , OR 0.8 [IC 95% de 0.5 – 1.2]). La CVF (% del predicho) en los pacientes con FPI con DM2 fue de  $87.1 \pm 4\%$  contra los pacientes con FPI sin DM2 con  $63 \pm 18\%$  ( $p < 0.0001$ ). La Sat.O<sub>2</sub> en reposo de los pacientes con FPI con DM2 fue de  $84 \pm 4.2\%$  contra aquellos con FPI sin DM2  $84 \pm 10\%$  ( $p = 0.5$ ); La Sat.O<sub>2</sub> en

ejercicio entre los pacientes con FPI con DM2 fue de 74.9±6% y en aquellos con FPI sin DM2 de 73±8.4% (p 0.2). La PaO<sub>2</sub> encontrada en los pacientes con FPI con DM2 fue de 52±7.7 mmHg y en los pacientes con FPI sin DM2 de 49±9.6 mmHg (p ≤ 0.05) El promedio de la glucemia en sangre de los pacientes con FPI con DM2 fue de 144.9±62 mg/dl y en pacientes con FPI sin DM2 102±17 mg/dl (p 0.1), el índice de masa corporal (IMC) para los pacientes con FPI con DM2 fue de 29.5±6.8% y los FPI sin DM2 23.8±4% (p 0.1) (**Tabla 2**). Comparamos las diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos para así identificar si la mortalidad era debida a la presencia de complicaciones renales o cardiovasculares en pacientes con FPI con DM2, la edad en no fallecidos fue de 64.34±8.39 y en los fallecidos de 63.8±9 años (p 0.3), por genero en los no fallecidos 12 correspondían al sexo masculino y 17 al sexo femenino, en el grupo de fallecidos 22 eran del sexo masculino y 15 del sexo femenino con un OR 1.3 ( IC 95% de 0.8 – 2.1), en la CVF entre el grupo de fallecidos la media fue de 86±4% y en el grupo de no fallecidos 87±3.8% (p 0.4), para la sat. O<sub>2</sub> en ejercicio en el grupo de fallecidos la media fue de 74.4±5.6% y en los no fallecidos 75.4±6.5% (p 0.5), el promedio de la urea en sangre en el grupo de fallecidos fue de 33.4±14.6 mg/dl y en los no fallecidos 41.3±22 mg/dl (p 0.1), para la creatinina sanguinea en el grupo de fallecidos la media fue de 0.8±0.4 mg/dl y en el grupo de no fallecidos 1.04±0.5 mg/dl (p 0.8), La depuracion de creatinina en orina de 24 horas en el grupo de fallecidos la media fue de 89.2±28 mg/dl y en el grupo de no fallecidos 89.9±37 mg/dl (p 0.8), para el ácido úrico en el grupo de fallecidos el promedio fue de 4.9±1.2 mg/dl y en el grupo de no fallecidos fue de 5.4±1.5 mg/dl (p 0.8), la glucosa sérica para el grupo de fallecidos la media fue de 134±51 mg/dl y para el grupo de no fallecidos 158±72 mg/dl (p 0.1), el potasio sérico en el grupo de fallecidos la media fue de 4.0±0.3 mEq y para el grupo de no fallecidos 3.9±0.4 mEq (p 0.2), la PaO<sub>2</sub> arterial para el grupo de fallecidos la media fue de 52.9±8 mmHg y para el grupo de no fallecidos fue de 51.6±7 mmHg (p 0.1), la BPCA se realizó en 17 pacientes en el grupo de fallecidos y en 20 casos no, para el grupo de no fallecidos en 14

pacientes se realizó y en 15 casos no; se determinó además el antecedente de hipertensión arterial sistémica encontrando para el grupo de fallecidos que 18 pacientes contaban con este antecedente y 14 pacientes no eran hipertensos, para el grupo de no fallecidos 18 pacientes contaban con el antecedente y 10 pacientes no eran hipertensos ( $p = 0.4$ ), para el antecedente de cardiopatía isquémica en el grupo de fallecidos 4 pacientes contaban con el antecedente y 30 pacientes no, para el grupo de no fallecidos 3 pacientes contaban con el antecedente y 26 pacientes no ( $p = 0.7$ , OR 1.0 [IC 95% de 0.5 – 2.1]); Para el antecedente de tabaquismo en el grupo de fallecidos 26 pacientes contaban con el antecedente y 11 pacientes no, en el grupo de fallecidos 15 pacientes contaban con el antecedente y 14 pacientes no ( $p \leq 0.05$  OR 0.69 [IC 95% de 0.4 – 1.1]). Cuando se evaluó la mortalidad de los pacientes diabéticos y no diabéticos, nuestra curva de supervivencia (**Grafica 1**) mostró diferencias importantes con un incremento en la mortalidad en el grupo de pacientes diabéticos ( $p \leq 0.0001$ , HR 3.14, IC 95% de 2.0 – 4.7). El tener una diferencia con aumento de mujeres en el grupo de diabéticos y el no haber sido este grupo diagnosticado en consenso, en la CEIP, nos obligó a analizar la mortalidad únicamente en los pacientes BPCA (**Grafica 2**), ya que se considera a esta como “estándar de oro” mostrando aún así diferencias significativas en la mortalidad ( $P \leq 0.001$ , HZ 2.9 IC 95% 1.7 – 5.1) en referencia a los pacientes no diabéticos, pero aun así siguió conservando la misma relación de 1:1 hombre mujer.

Con los resultados antes descritos realizamos el análisis de mortalidad entre los pacientes con FPI contra los pacientes que además de tener FPI tenían DM2, y tal como se demuestra en la **Grafica 1 y 2** se observa una diferencia de mortalidad significativamente mayor para los diabéticos con FPI con DM2 que para aquellos con FPI sin DM2, con una mortalidad del 50% de los pacientes con FPI con DM2 dentro de los primeros 9 meses a diferencia de los no diabéticos donde fue de 3 años.

## DISCUSION:

Por ser la FPI una enfermedad que produce gran incapacidad funcional pulmonar, con alta mortalidad estimada en más del 50%\* en los primeros 3 años después del diagnóstico y el poco conocimiento que se tiene sobre los factores etiológicos involucrados en la enfermedad, consideramos de interés nuestros hallazgos.

Como ya se había referido en artículos previos la DM2 presenta una prevalencia incrementada en los pacientes con FPI\*, por lo que el objetivo de este trabajo se centró en la mortalidad, condición que de por sí ya es elevada en los pacientes la FPI.\* Los resultados de este trabajo, mostraron que efectivamente los pacientes con FPI con DM2 presentan una sobrevida menor que los pacientes con FPI sin diabetes, con una diferencia notablemente significativa (HR 3.1 IC 95% de 2.0 – 4.7,  $p < 0.0001$ ). Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes con FPI y DM2 presentaron diferencias significativas, en algunas variables estudiadas como el género que no se comportó como se describe internacionalmente en la FPI de 2:1 hombres/mujeres, igualándose en una relación 1:1. Esto crea la duda de que al no haber sido diagnosticados los pacientes en consenso por la CEIP del INER, pudiera no estar claro el diagnóstico de FPI, sin embargo al valorar la mortalidad únicamente en los pacientes con DM2 con BPCA, que es el “estándar de oro” para el diagnóstico, se conservó la misma tendencia en la mortalidad con alta significancia estadística pero también la relación de 1:1 hombres/mujeres. Esto nos lleva a pensar la posibilidad de que lo que estamos observando es el comportamiento que se ha referido internacionalmente de que la DM2 es más frecuente en mujeres y que en realidad se está asociando DM2, género femenino y FPI.

Otras variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron la CVF, la PAO<sub>2</sub> y la SatO<sub>2</sub>, esta diferencia la esperábamos, ya que se ha descrito que la DM2 presenta cambios principalmente funcionales respiratorias y gasométricos aun sin alteración pulmonar,

· con otras características con respecto a la edad, sin embargo para nuestra sorpresa esta diferencia se manifestó con mayor deterioro en los pacientes sin DM2, lo que no nos aclara como la diabetes está actuando como condicionante de mayor mortalidad en estos pacientes. y más aun, cuando evaluamos a los pacientes diabéticos buscando algunos datos de complicaciones propias de diabetes como son la nefropatía y cardiopatía isquémica, no encontramos diferencias en los datos clínicos y de laboratorio (glucosa, creatinina, depuración de creatinina en orina de 24 horas, urea y ácido úrico) entre los pacientes diabéticos fallecidos y los no fallecidos, los cuales se encontraron dentro de sus valores de referencia.

Quedan cabos sueltos en este trabajo, lo que posibilita la apertura de nuevas líneas de investigación en este grupo de pacientes.

## **CONCLUSIÓN:**

- 1.- Los pacientes con FPI con DM2 tienen una mortalidad mayor del 50% en los primeros 9 meses después del diagnóstico.
- 2.- El deterioro de los pacientes con FPI sin DM2 fue significativamente mayor que en la FPI con DM2, en la CVF y la Pa O<sub>2</sub>.
- 3.- Pposibilidad de que en realidad estamos observando una asociando, DM2, género femenino y FPI, con alta mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach .Chest.1987 Jul;92(1):148-54.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Oct;150(4):967-72.
3. Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Selman M, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeders lung compared to those with usual interstitial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993; 148:49-53.
4. Kathy b. Baumgartner, Jhonatan m. Samet, David B. Coultas, Christine A. Stidley, Williams C Hunt, Thomas V. Colby, James A. Waldon, and Collaborating Centers. Occupational and enviromental risk factors for idiophatic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. Am J Epidemiol 2000;152:307-15.
5. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. Diabetes Res Clin Pract. 1999 Jan;43(1):33-40.
6. Drivsholm T, Ibsen H, Schroll M, Davidsen M, Borch-Johnsen K. Increasing prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among 60-year-old Danes. Diabet Med. 2001 Feb;18(2):126-32.
7. Suárez T, Carrillo G, Contreras E. Selman M. Increase prevalence of diabetes mellitus in patients with interstitial lung disease (abstract). Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:A829.
8. Tatsuji Enomoto, Jiro Usuki , Arana Azuma, Takashi Nakagawa, Shoji Kudoh. Diabetes mellitus may increase risk for idiophatic pulmonary fibrosis. Chest 2003;123:2007-2011.
9. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165:277-304.
10. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. A prospective study. Chest 1999; 116:1168-1174.

11. Christiani DC. Smoking and the molecular epidemiology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2000 Mar;21(1):87-93.
12. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest.* 1997 Dec;112(6):1474-9.
13. Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer *Radiol Clin North Am.* 2000 May;38(3):453-70.
14. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):651-7.
15. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997 Jul;20(7):1183-97.
16. Gavin JR 3rd. New classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Clin Cornerstone.* 1998;1(3):1-12.
17. Chen KT, Chen CJ, Gregg EW, Engelgau MM, Narayan KM. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Taiwan: ethnic variation and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Jan;51(1):59-66.
18. Ness J, Nassimiha D, Fera MI, Aronow WS. Diabetes mellitus in older African-Americans, Hispanics, and whites in an academic hospital-based geriatrics practice. *Coron Artery Dis.* 1999 Jul;10(5):343-6.
19. Zubirán S, Chávez A. Epidemiological study of diabetes in Mexico city. *Rev Invest Clin.* 1964 Oct-Dec;16:367-83.
20. Camarena A, Juarez A, Mejia M, Estrada A, Carrillo G, Falfan R, Zuniga J, Navarro C, Granados J, Selman M. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1528-33.

21. Kodolova IM, Lysenko LV. Morphological changes in the lung blood vessels in diabetes mellitus. *Arkh Patol.* 1979;41(1):31-6.
22. Matsubara T, Hara F. The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus. *Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 1991 Oct;58(5):528-36.
23. Sandler M. Is the lung a 'target organ' in diabetes mellitus? *Arch Intern Med.* 1990 Jul;150(7):1385-8.
24. Ziman DA, Keane MP. Pulmonary fibrosis *Methods Mol Med.* 2005; 117:3-44.
- 25 Nilgun Guvener, Neslihan Bascil. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus *Endocrine Journal* 2003, 50 (6), 663 – 667.
- 26 Malcom Sanders, MB. Is the lung a target organ in Diabetes mellitus. *Arch. Intern med.* 1990; 150:1385 – 1388.
- 27 Peter Calquen. The Lung in diabetes mellitus. *Respiration* 1999; 66: 12 – 13
- 28 Fraser /Paré. *Enfermedades del torax.* 1996, 2ª Ed. W.B. Sawnders Company
- 29 Harrison, *Principios de Medicina Interna.* 2005. 16ª Ed. Mcgraw-Hill. Interamericana de México.

**CRITERIOS CLINICOS MAYORES Y MENORES PARA EL DIAGNOSTICO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA (ATS 2002)**

***CRITERIOS MAYORES***

Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial, tales como toxicidad por medicamentos o drogas, exposición ambiental y enfermedades de tejido conectivo

Estudios de Función pulmonar anormal que incluyen evidencia de restricción (Capacidad Vital disminuida frecuentemente con incremento del índice VEF1/CVF) y alteración del intercambio gaseoso (Incremento en el gradiente Alveolo-Arterial de O<sub>2</sub> con Difusión de monóxido de carbono disminuida en reposo o ejercicio.

Anormalidades reticulares bibasales con opacidades en vidrio despulido mínimas en la Tomografía de Alta Resolución (TCAR).

Biopsia pulmonar transbronquial que no muestre características de un diagnóstico alternativo.

***CRITERIOS MENORES***

Edad mayor de 50 años

Inicio insidioso de disnea inexplicable al ejercicio

Duración de la enfermedad por mas de 3 meses

Estertores inspiratorios bibasales (estertores en "velcro")

<b>Tabla I</b>	
<b>CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES</b>	
<b>CARACTERISTICA</b>	<b>N=203</b>
<b>EDAD (años)</b>	<b>63±9</b>
<b>GENERO (M/F)</b>	<b>129/74</b> (63.5%) (36.4%)
<b>TIEMPO DE EVOLUCION (MESES)</b>	<b>30.8±22.6</b>
<b>TABAQUISMO ACTIVO (SI/NO)</b>	<b>134/99</b> (57.5%) (42.5%)
<b>DIABETES (NO/SI)</b>	<b>137/66</b> (58%) (42%)
<b>BIOPSIA PULMONAR (NO/SI)</b>	<b>167/66</b> (71%) (29%)
<b>FVC (%)</b>	<b>68±20</b>
<b>SAT. O2 REPOSO (%)</b>	<b>83±9.3</b>
<b>SAT. O2 EJERCICIO (%)</b>	<b>73±7.9</b>
<b>Pa O2 (mmHg)</b>	<b>49±9.4</b>
<b>GLUCOSA (mg/dl)</b>	<b>106±37</b>

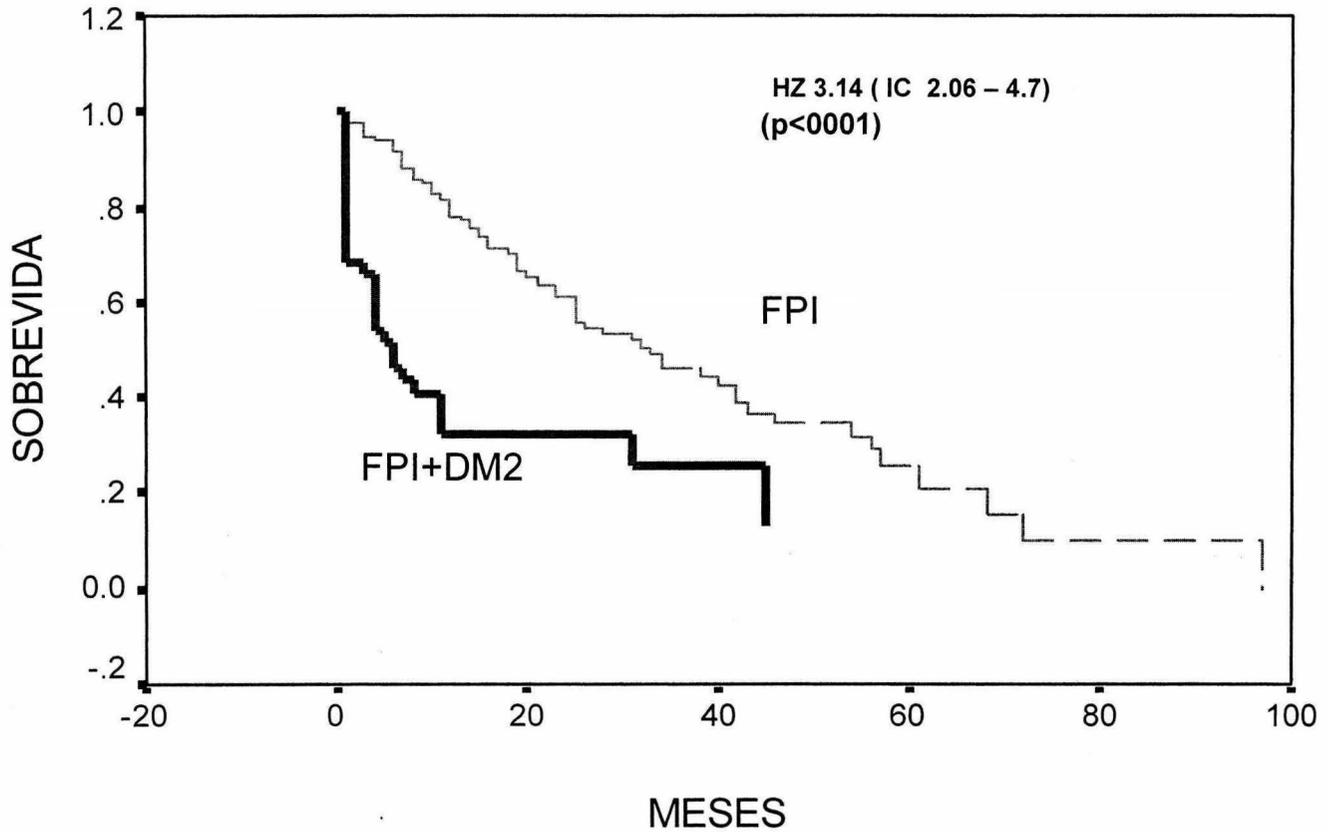
**Tabla 2**  
**DIFERENCIAS ENTRE LOS DIABETICOS Y NO DIABETICOS**

<b>CARACTERISTICA GENERAL</b>	<b>FPI</b>	<b>FPI+DM2</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>63.8±9.2</b>	<b>64±8.72</b>			<b>0.8</b>
<b>GENERO (F/M)</b>	<b>42/95</b>	<b>32/34</b>	<b>1.7</b>	<b>1.2 – 2.6</b>	<b>0.0004</b>
<b>TABAQUISMO ACTIVO (SI/NO)</b>	<b>76/61</b>	<b>41/25</b>	<b>0.8</b>	<b>0.5 – 1.2</b>	<b>0.8</b>
<b>FVC (%)</b>	<b>63±18</b>	<b>87.1±4.0</b>			<b>0.0001</b>
<b>SATURACION REPOSO(%)</b>	<b>84±10</b>	<b>84.1±4.2</b>			<b>0.5</b>
<b>SATURACION EJERCICIO (%)</b>	<b>73±8.4</b>	<b>74.9±6</b>			<b>0.2</b>
<b>Pa O2 (mmHg)</b>	<b>49±9.6</b>	<b>52±7.7</b>			<b>0.05</b>
<b>IMC (%)</b>	<b>23.8±4</b>	<b>29.5±6.8</b>			<b>0.1</b>
<b>GLUCOSA (mg/dl)</b>	<b>102±17</b>	<b>144.9±62</b>			<b>0.1</b>

<b>Tabla 3. Diferencias entre pacientes fallecidos y no fallecidos</b>				
<b>CARACTERISTICA</b>	<b>NO FALLECIDOS</b>	<b>FALLECIDOS</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>
<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>64.34±8.39</b>	<b>63.8±9</b>		<b>0.3</b>
<b>GENERO (F/M)</b>	<b>17/12</b>	<b>15/22</b>	<b>0.4</b>	<b>0.3</b>
<b>FVC (%)</b>	<b>87±3.8</b>	<b>86±4</b>		<b>0.4</b>
<b>SATURACION EJERCICIO (%)</b>	<b>75.4±6.5</b>	<b>74.4±5.6</b>		<b>0.5</b>
<b>UREA (mg/dl)</b>	<b>41.3±22</b>	<b>33.4±14.6</b>		<b>0.1</b>
<b>CREATININA (mg/dl)</b>	<b>1.04±0.5</b>	<b>0.8±0.4</b>		<b>0.04</b>
<b>DEPURACION DE CREATININA (mg/dl)</b>	<b>89.9±37</b>	<b>89.2±28</b>		<b>0.8</b>
<b>ACIDO URICO (mg/dl)</b>	<b>5.4±1.5</b>	<b>4.9±1.2</b>		<b>0.8</b>
<b>POTASIO (mEq)</b>	<b>3.9±0.4</b>	<b>4.0±0.3</b>		<b>0.2</b>
<b>I. M. C. (%)</b>	<b>28±4.9</b>	<b>30±8</b>		<b>0.01</b>
<b>GLUCOSA (mg/dl)</b>	<b>158±72</b>	<b>134±51</b>		<b>0.1</b>
<b>PaO2 (mmHg)</b>	<b>51.6±7</b>	<b>52.9±8</b>		<b>0.1</b>
<b>BIOPSIA PULMONAR (NO/SI)</b>	<b>15/14</b>	<b>20/17</b>	<b>1.0</b>	<b>0.9</b>
<b>HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA SI/NO</b>	<b>18/10</b>	<b>18/14</b>	<b>0.5</b>	<b>0.4</b>
<b>CARDIOPATIA ISQUEMICA SI/NO</b>	<b>3/26</b>	<b>4/30</b>	<b>1.0</b>	<b>0.7</b>
<b>TABAQUISMO ACTIVO SI/NO</b>	<b>15/14</b>	<b>26/11</b>	<b>0.6</b>	<b>0.5</b>

# GRÁFICA DE SOBREVIVENCIA

## PACIENTES CON FPI+DM2 VS FPI



# GRÁFICA DE SOBREVIDA EN FPI

## DM2 CON BPCA vs FPI

