

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"DR. ISMAEL COSIO VILLEGAS"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD

TITULO

**Factores de riesgo del huésped y ambientales asociados
al desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática.**

ALUMNA

Ivette Buendía Roldán

TUTOR

Dr. Moisés Selman

COMITE TUTORIAL

Dra. Ma. Cecilia García-Sancho

SEDE

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
Presente

Me permito informar a usted, que el Subcomité Académico de las Ciencias Médicas, del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, según acuerdo AA15-(CM/SCA/SO128/11) acordó designar y se formaliza por el Comité Académico del Programa, el jurado para el examen de grado de **Maestra en Ciencias**, (Plan 4C06) de la **C. Ivette Buendía Roldán**, quien defenderá la tesis denominada **"Factores de riesgo del huésped y ambientales asociados al desarrollo de Fibrosis Pulmonar Idiopática"**

PRESIDENTE	DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ
SECRETARIO	DRA. TERESA IMELDA FORTOJL VANDER GOES
VOCAL	DR. MOISÉS EDUARDO SELMAN LAMA
SUPLENTE	DR. JUAN PABLO MÉNDEZ BLANCO
SUPLENTE	DRA. MARÍA EUGENIA CECILIA GARCÍA SANCHO FIGUEROA

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria D. F., a 24 de agosto de 2011.


DRA. ELBA ROSA LEYVA HUERTA
La Coordinadora

ERLH/RS/17az

AGRADECIMIENTOS

Dr. Moisés Selman por la oportunidad, apoyo y enseñanzas a lo largo de la realización de la maestría.

Dra. García-Sancho y MC. Rosario Fernández por la ayuda durante la realización del trabajo y oportunidad de participar en este proyecto.

Alma, Magda y Roberto por su apoyo incondicional y amistad en esta etapa.

Profesores de la Maestría a todos y cada uno por transmitir conocimientos y fomentar el interés para realizar investigación.

A mis padres por su apoyo como siempre.

Clau, Paul, Moni, Sarahí y Carlos por compartir y disfrutar esta etapa juntos.

CONACYT por el apoyo Beca. 30051 CVU 273917

INDICE

RESUMEN

MARCO TEORICO 1

PREGUNTA DE INVESTIGACION 7

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 7

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO 7

OBJETIVOS 8

HIPOTESIS 8

METODOLOGIA 9

DISEÑO ESTADISTICO DEL ESTUDIO 15

ASPECTOS ETICOS DEL ESTUDIO 17

RESULTADOS 17

DISCUSION 19

CONCLUSIONES 23

ANEXOS 24

BIBLIOGRAFIA 28

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad de causa desconocida, habitualmente progresiva y letal en un plazo breve de tiempo, los factores genéticos y ambientales implicados en su desarrollo se desconocen. Estudios retrospectivos han sugerido que puede asociarse a diabetes tipo 2 (DM2), reflujo gastroesofágico y exposición a diferentes tipos de partículas, sin embargo, hasta ahora los resultados no han sido concluyentes.

El objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo del huésped, la vivienda y el ambiente que pudieran contribuir al desarrollo de FPI.

Se diseñó un estudio de casos y controles, con controles pareados por edad, género y lugar de residencia, que se llevó a cabo en el período 2009-2010. Los casos fueron pacientes con FPI diagnosticados consecutivamente en el INER y los controles individuos sin enfermedades pulmonares crónicas ni síntomas respiratorios al momento de la entrevista, seleccionados aleatoriamente de la misma zona geográfica que el caso. La razón caso/control fue 1:1.3. El diagnóstico de FPI se estableció de acuerdo a los criterios del ATS. Para evaluar los posibles factores de riesgo se aplicó el cuestionario PLATINO modificado para FPI, se validó previamente y fue aplicado por dos encuestadores entrenados. Para evaluar los predictores independientes de FPI se hizo un análisis multivariado por regresión logística condicional para un estudio pareado.

Se incluyeron 100 pacientes con FPI y 263 controles pareados por edad, sexo y zona geográfica. La mayoría de la población estudiada (75.2%) residía en el Distrito Federal y en el estado de México. En el análisis multivariado se encontró que el haber tenido un familiar directo (padre o hermano) con FPI [RM=6.1, IC95% 2.3 – 15.9, $p < 0.0001$], así como el ser exfumador [RM=2.5, 1.4 - 4.6, $p = 0.003$] estuvieron fuertemente asociados a ser paciente con FPI. La exposición ocupacional a polvos, humos, gases y sustancias químicas y la presencia de reflujo gastroesofágico también se asociaron a ser caso de FPI.

1.- Marco Teórico

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica, progresiva y letal, con una elevada mortalidad (50% a 3 años) posterior al diagnóstico. La FPI es provocada probablemente por la convergencia en un individuo de factores genéticos y ambientales, aunque estos no se conocen con precisión. La incidencia anual estimada es de 6.8 casos por 100,000 habitantes y la prevalencia anual estimada de 14 por 100,000 habitantes.¹ Por otro lado, en un estudio reciente en el cual se revisaron los datos de mortalidad 1992-2003 del Centro Nacional de Estadísticas de la Salud en EUA se encontró que la razón de mortalidad por fibrosis pulmonar fue de 61.2 muertes por 1,000,000 en hombres y 54.5 por 1,000,000 en mujeres².

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad asociada al envejecimiento que en general se presenta en sujetos mayores de 50 años y alcanza su pico de frecuencia después de los 60 años de edad. Sin embargo, los mecanismos que asocian el envejecimiento a la FPI no se conocen con precisión³.

El cuadro clínico de la FPI es progresivo e insidioso y los síntomas predominantes son tos no productiva y fundamentalmente disnea de esfuerzo lentamente progresiva hasta hacerse de reposo.

La tomografía de tórax de alta resolución muestra hallazgos denominados “tipo neumonía intersticial usual” caracterizados por la presencia de opacidades reticulares y panalización del parénquima pulmonar, de predominio basal y subpleural, con bronquiectasias por tracción⁴. Ocasionalmente la tomografía es atípica para FPI, y en este contexto la biopsia pulmonar con el análisis morfológico es necesaria para el diagnóstico definitivo.

El patrón histopatológico que identifica a la FPI es la neumonía intersticial usual⁴, el cual se caracteriza microscópicamente a baja magnificación por una apariencia heterogénea en la cual áreas de fibrogenesis activa (focos de fibroblastos) y de fibrosis con cambios de panal de abeja alternan con áreas

menos afectadas o con parénquima normal^{5,6}. Las alteraciones morfológicas se observan con predominio subpleural y en parénquima paraseptal. La inflamación es leve y consiste en pequeñas áreas de infiltrados intersticiales de linfocitos y células plasmáticas asociadas con hiperplasia de neumocitos tipo 2 y del epitelio bronquiolar. Las zonas fibróticas están compuestas predominantemente de densos depósitos de colágenas fibrilares, aunque focos subepiteliales convexos de fibroblastos y miofibroblastos (focos de fibroblastos) son hallazgos consistentes. Las áreas de panal de abeja están compuestas de quistes fibróticos que están alineados con el epitelio bronquiolar y llenos de moco y células inflamatorias. En el intersticio es frecuente encontrar metaplasia de músculo liso en áreas con fibrosis y panal de abeja.

De acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana del Tórax (ATS).⁴ para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática deben cumplirse los siguientes criterios:

- 1.- Exclusion de otras causas conocidas de Enfermedad Intersticial Difusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos).
- 2.- Patrón de neumonía intersticial usual en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), en pacientes a quienes no se haya realizado biopsia pulmonar.
- 3.- Combinación de características específicas de neumonía intersticial usual en TACAR y biopsia pulmonar.

Los mecanismos patogénicos de la FPI se desconocen. Durante mucho tiempo se consideró que la enfermedad era provocada por una inflamación crónica que no se resolvía y esto disparaba los eventos fibrosantes. En este contexto se asumía que las células inflamatorias, en especial macrófagos, secretaban los factores de crecimiento responsables de la migración y proliferación de fibroblastos, con la consecuente producción excesiva de moléculas de matriz intersticial y destrucción de la arquitectura pulmonar.^{7,8} Sin embargo, en el año 2001, y en base a una serie de observaciones clínicas y experimentales, Selman y

cols⁹ desarrollaron una hipótesis que sugiere que la FPI representa un modelo anormal de reparación del pulmón, a partir de una reepitelización inadecuada y anomalías en la conducta de los miofibroblastos. De acuerdo a esta hipótesis, sucesivas microlesiones al epitelio alveolar, provocan una reacción aberrante de estas células, en especial de los neumocitos tipo II, los cuales secretan una variedad de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, (por ejemplo, el factor de crecimiento transformante beta, el prototipo de los mediadores profibrosantes) los cuales inducen no solo la migración y proliferación de fibroblastos, sino además la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos¹⁰⁻¹⁷. En la FPI la capacidad de las células alveolares tipo II para restaurar el daño de las células tipo I está seriamente alterado. Asimismo, existe hiperplasia e hipertrofia de los neumocitos tipo II lo que transforma el epitelio normal a cuboideo, favoreciendo la presencia de fenotipos reactivos transicionales¹⁰, alteraciones del surfactante^{11,12} y colapso alveolar¹³. Como se mencionó, las células epiteliales alveolares expresan varias citocinas y factores de crecimiento que promueven la migración de fibroblastos, proliferación y acumulación de matriz extracelular y además favorecen la actividad procoagulante y la actividad antifibrinolítica.¹⁴

El resultado de estas alteraciones es la formación de focos de fibroblastos y miofibroblastos¹⁵ los cuales se alinean paralelamente, lo que probablemente contribuya a activar la contracción y distorsión de la arquitectura del parénquima pulmonar¹⁶. Es conocido que los fibroblastos de pacientes con FPI son genéticamente susceptibles a dar respuestas anormales al estimularse. Además en la FPI, las gelatinasas A y B, que son miembros de la familia de las metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-9) y sintetizadas por miofibroblastos subepiteliales, degradan diferentes componentes de la membrana basal con lo que facilitan su migración a los espacios alveolares¹⁷⁻²¹. Finalmente, los fibroblastos y miofibroblastos desempeñan un papel crucial en la síntesis, depósito y remodelamiento de la matriz extracelular, teniendo como resultado, una desorganización estructural extensa en el microambiente pulmonar con cambios

espacio-temporales, cuantitativos-cualitativos en las interacciones normales con la consiguiente pérdida progresiva de las unidades alveolo capilares⁹.

Debido a que la FPI es una enfermedad relativamente poco común y de lenta progresión, casi todos los estudios realizados hasta la fecha para identificar factores de riesgo han utilizado la aproximación epidemiológica de casos y controles. El análisis de la evidencia epidemiológica ha mostrado lo siguiente: Scott y colaboradores evaluaron a todos los casos de FPI diagnosticados por médicos neumólogos o que habían sido evaluados en los laboratorios de función pulmonar en Nottingham Inglaterra, e incluyeron como controles a sujetos pareados por edad y sexo seleccionados a partir de la lista de pacientes del médico general. Un total de 40 pacientes y 106 controles llenaron el cuestionario. Las asociaciones significativas observadas en este estudio fueron para las siguientes exposiciones: polvo de metal [RM=10.97 (IC95% 2.30-52.4)], el trabajar con ganado [RM = 10.89 (IC95%, 1.24-96.0)] y el calentar la casa con leña [RM= 12.5 (IC95%, 1.4-114.0)]²².

Hubbard y colaboradores identificaron los casos de FPI diagnosticados de 1992 a 1994 en 4 hospitales de enseñanza y 5 hospitales generales en la región de Trent, en Reino Unido²³. Los controles pareados por edad, sexo y comunidad de residencia fueron identificados a partir de los pacientes registrados por el mismo médico general que diagnosticó el caso de FPI. La información sobre exposiciones ocupacionales fue obtenida por un cuestionario realizado por correo y se obtuvo para 218 pacientes y 569 controles, la verificación de la información por entrevista telefónica se obtuvo para 165 casos y 408 controles. Los datos mostraron que el haber fumado alguna vez, se asociaba con FPI [RM = 1.57 [IC95% 1.01-2.43]]. Con base en los resultados del cuestionario realizado por correo, la exposición a polvo de metal y a polvo de madera estuvo asociada significativamente a FPI [RM=1.69 (IC95%, 1.07-2.65)] y [RM=1.71 (IC95%, 1.01-2.92)] respectivamente. Se observó asimismo una relación significativa dosis-respuesta cuando la exposición a polvo de metal o madera fue evaluada en años, con exposiciones que empezaron cuando menos 5 años antes del diagnóstico.

Iwai y colaboradores identificaron a 86 sujetos con FPI evaluados por dos comités de investigación en Japón²⁴. Se obtuvieron dos sujetos control por cada paciente pareados por edad, sexo y lugar de residencia. El primer control fue una persona sana identificada a través del patrón electoral y el segundo control un paciente hospitalizado con una enfermedad respiratoria distinta a FPI. Al hacer la comparación con los controles sanos se identificaron las siguientes asociaciones con FPI: tabaquismo [RM= 2.94 (IC95% 1.37-6.30)] y exposiciones ocupacionales a metales [RM= 1.34 (IC95% 1.14-1.59)]. Cuando se hizo la comparación con los controles hospitalarios, la única asociación significativa que se encontró fue la exposición ocupacional a metales [RM= 1.37 (IC95%, 1.08-1.73)].

Baumgartner y colaboradores condujeron un estudio de casos y controles multicéntrico en Estados Unidos que incluyó a 16 instituciones localizadas en 15 estados²⁵. Se identificaron a 248 pacientes con FPI diagnosticados entre 1989 y 1993. Se seleccionaron a 491 controles comunitarios pareados por edad, sexo y localización geográfica. Las exposiciones fueron evaluadas a través de una entrevista telefónica estandarizada. Las exposiciones que estuvieron significativamente asociadas a FPI fueron: tabaquismo [RM= 1.6 IC95%, 1.1-2.4]), el trabajar en ganadería o agricultura [RM= 2.65 (1.27-5.55)] y la exposición a piedra o arena [RM = 3.9 (IC95%, 1.19-12.72)]. La exposición a polvo de madera o textil estuvo asociada con un incremento no significativo en el riesgo de FPI.

El estudio de Mullen y colaboradores identificó a 15 pacientes con FPI registrados de un servicio de neumología en Connecticut. Se encontró una asociación significativa entre la exposición ocupacional a polvos, particularmente de sílice. Sin embargo, el poder de este estudio es muy limitado por el pequeño número de pacientes incluidos²⁶.

Taskar y colaboradores realizaron un meta-análisis de los datos disponibles de al menos dos de los cuatro grandes estudios de casos y controles realizados sobre el tema²⁷. Las asociaciones con FPI que se encontraron fueron: tabaquismo [RM = 1.5 (IC95%, 1.1-2.0)], trabajar como agricultor [RM= 2.2 (95% CI, 1.2-3.8)] y exposición a polvo de madera [RM = 1.8 [IC95%, 1.1-2.8)]. Con base a estas

razones de momios conjuntas estimadas en el meta-análisis, el riesgo atribuible poblacional fue 25%, 6% y 5% para cada una de las exposiciones, respectivamente.

Los estudios analizados muestran que probablemente el factor de riesgo más consistente para FPI es el tabaquismo²⁸ y que esta asociación muestra un gradiente dosis respuesta, siendo mayor la frecuencia de la enfermedad entre los que consumieron mayor número de paquetes-año de tabaco²⁵. Otros posibles factores de riesgo, sospechados pero no corroborados son: la coexistencia de diabetes mellitus tipo 2^{28,29}, el reflujo gastroesofágico³⁰, el antecedente de rinitis alérgica³¹ y las infecciones crónicas por herpesvirus^{32,33}. Se ha sugerido que algunos fármacos, en particular los antidepresivos, pueden asociarse con el desarrollo de FPI³⁴. Asimismo, se ha sugerido que el consumo de ácidos grasos saturados y de carne es mayor entre los casos de FPI en comparación con los controles³⁵ al contrario de la ingesta de vegetales y fruta, que al parecer actúan como factores protectores para esta enfermedad³⁶. En un estudio se reportó que la talla baja (probablemente como reflejo de diferentes exposiciones en la vida temprana) puede asociarse con FPI en mujeres³⁷. Finalmente, como ya se mencionó, se ha descrito una mayor incidencia de FPI en sujetos expuestos a polvo de madera, metal, y piedra, entre otros factores³⁸. En este contexto, recientemente se reportó por el grupo de Kitamura los resultados de un estudio histopatológico realizado en ganglios hiliares pulmonares de pacientes con diagnóstico de FPI. Destacó la presencia de sílice y aluminio a altas concentraciones, por lo que sugirieron que la exposición a estas partículas puede ser un factor de riesgo importante para desarrollar la enfermedad^{38,39}. A la fecha sin embargo, no se han podido identificar de manera consistente los factores de riesgo ambientales y ocupacionales asociados a FPI ni su posible interacción con los factores genéticos.

Por otro lado, se ha observado que un cierto número de pacientes (3-19% de acuerdo a diferentes series) tienen familiares directos (ej. padres, hermanos) con fibrosis pulmonar. Es importante destacar que estos enfermos con fibrosis

pulmonar familiar son prácticamente indistinguibles de aquellos con FPI esporádica⁴⁰⁻⁴²

2.- Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo del huésped y ambientales asociados al desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática?

3.- Planteamiento del problema

En el estudio de exposiciones ambientales u ocupacionales es difícil identificar factores causales concretos, ya sea porque no se pueden hacer asociaciones específicas exposición-enfermedad o por carencia de datos sobre la fuerza o temporalidad de las relaciones exposición-enfermedad. La combinación de los métodos epidemiológicos, clínicos y experimentales permiten demostrar la existencia de posibles relaciones causales. De aquí la necesidad de utilizar técnicas epidemiológicas en el estudio de la FPI.

Consideramos que los posibles factores de riesgo para desarrollar FPI han sido poco estudiados y con resultados no concluyentes. En el INER se cuenta con experiencia en el manejo de esta enfermedad y reflexionamos que el hacer la evaluación epidemiológica sistemática de los pacientes para los distintos factores de riesgo nos permitirá avanzar en el conocimiento de la FPI.

4.- Justificación del estudio.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad de causa desconocida con alta mortalidad de 50% a 3 años. A pesar del avance en las técnicas diagnósticas y en el conocimiento científico que se ha realizado en los últimos años, los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de la enfermedad permanecen pobremente entendidos.

Son varias las exposiciones ambientales y ocupacionales que han sido vinculadas a FPI. Asimismo, se ha sugerido que la interacción de cierta susceptibilidad genética (de genes aún no bien determinados) con repetidas exposiciones ambientales puede conducir a la FPI⁴³. Otros autores sostienen que el depósito intrapulmonar de polvos, especialmente de metales, parece tener un papel en el inicio de la FPI²⁴.

Estos factores de riesgo ambiental, ocupacional y del huésped requieren de una exploración epidemiológica sistemática, lo que permitiría ampliar el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y quizá, en el futuro, la detección temprana de la FPI en centros de atención primaria.

5.- Objetivos

Objetivo general del estudio.

Identificar los factores de riesgo del huésped, ocupacionales y ambientales asociados con FPI.

Objetivos específicos.

1. Investigar la relación entre tipos específicos de exposiciones ambientales, ocupacionales y del huésped y el riesgo de desarrollar FPI.
2. Determinar la prevalencia, asociación y riesgo atribuible de los factores de riesgo identificados.

6.- Hipótesis

La presencia de fibrosis familiar, el tabaquismo, la exposición ambiental u ocupacional a sustancias orgánicas e inorgánicas o ciertas comorbilidades incrementa el riesgo de desarrollar FPI.

7.- Metodología.

Diseño del estudio. Se trata de un estudio de casos y controles, con casos hospitalarios de FPI incidentes y controles comunitarios pareados por edad, sexo y área geográfica de residencia.

Definición de caso de FPI: paciente con FPI según criterios de la Sociedad Americana del Tórax (ATS)⁴.

Definición de casos excluidos: Las causas de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) debidas a agentes ambientales que fueron excluidas de este estudio son las clasificadas en los rubros J60-J70 de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), e incluyen a los siguientes padecimientos ⁴⁴.

CODIGO	ENFERMEDAD
J60	Neumoconiosis de los mineros del carbón
J61	Neumoconiosis debida al asbesto y otras fibras minerales
J62	Neumoconiosis debida a polvo de sílice
J63	Neumoconiosis debida a otros polvos inorgánicos
J64	Neumoconiosis no especificada
J65	Neumoconiosis asociada con tuberculosis
J66	Enfermedad de las vías aéreas debida a polvos orgánicos específicos
J67	Neumonitis debida a hipersensibilidad al polvo orgánico
J68	Afecciones respiratorias debidas a inhalación de gases, humos, vapores y sustancias químicas
J69	Neumonitis debidas a sólidos y líquidos
J70	Afecciones respiratorias debidas a otros agentes externos

También se excluyeron sujetos que ingerían medicamentos conocidos de producir EPID, así como pacientes con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis) y vasculitis sistémicas.

Definición de Controles: sujetos sin ninguna enfermedad pulmonar asociada conocida, sin signos o síntomas respiratorios al momento de la entrevista, de edad y sexo igual que los casos, y residentes de la misma zona geográfica.

Selección de casos y controles

Método de selección de los casos: La selección de casos se realizó en pacientes que acudieron al INER a consulta de urgencias o consulta externa y fueron ingresados a hospitalización con diagnóstico enfermedad pulmonar intersticial difusa. Todos los casos sugestivos de FPI fueron evaluados por el personal del Servicio Clínico 1, que es la Clínica de Enfermedades Intersticiales del INER.

Justificación de la selección del grupo control comunitario.

Se seleccionaron controles comunitarios pareados por edad y sexo para identificar factores de riesgo de FPI. Se prefirió este grupo de controles en lugar de controles intrahospitalarios, dado que por ejemplo, para individuos sin enfermedad pulmonar se hubiera podido seleccionar pacientes de otorrinolaringología, que serían los mas adecuados en un estudio de base hospitalaria, pero estos son significativamente más jóvenes que los casos de FPI y de un nivel socioeconómico más alto. Asimismo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer pulmonar que han sido incluidos como grupos control en otros estudios, impiden la evaluación de varios de los factores de riesgo etiológicos conocidos de enfermedades respiratorias crónicas (tabaquismo, exposiciones ocupacionales) por lo que si bien estos pacientes son más comparables a FPI por sus características sociodemográficas, no son útiles para evaluar tabaquismo u otras exposiciones.

Debido a la baja frecuencia de la FPI (prevalencia de 2 a 29 casos por 100,000 en población general)⁴, se consideró necesario incrementar el poder del estudio seleccionando dos controles por caso. Esto como una estrategia en caso de que no se pudiera reunir en un periodo dado el tamaño de muestra mínimo.

Método de selección de controles comunitarios.

Se llevó a cabo una selección aleatoria de controles comunitarios. Específicamente se habló por teléfono a la casa del caso para preguntar ubicación de su domicilio y se informó que se acudiría a su colonia para buscar a 2 personas del mismo sexo y edad que él, que no tuvieran relación familiar y que tuvieran 5 años o más viviendo en ese sitio para realizarles una encuesta.

A partir de la vivienda en donde residía el caso, y con base a una lista de números aleatorios, se seleccionaron las viviendas en la misma zona geográfica del caso.

Se inició en la primer casa a la derecha de la del paciente, identificándose el encuestador e informando las características buscadas en los controles, para solicitarles ingresar al protocolo médico que consistía en realizarles una encuesta médica ya que en su colonia se detectó un paciente con fibrosis pulmonar atendido en el INER y que el protocolo consistía en hacer 2 encuestas alrededor de donde vive el caso. Si es una Unidad Habitacional, se solicitó hablar con el representante de cada edificio o unidad, se explicó en que consiste el estudio para contar con el consentimiento de buscar en cada departamento o en su caso especificarnos en que departamento podíamos detectar controles. En cada una de las viviendas seleccionadas se preguntó si existían personas con la misma edad y sexo que el caso. En caso de existir controles en esa vivienda y tener su consentimiento, se aplicó el cuestionario. De no ser así, se continuó con la selección aleatoria de la próxima vivienda.

Evaluación de casos y controles

La información de cada paciente se obtuvo a partir de la historia clínica, examen físico, estudios de laboratorio y de gabinete y de ser necesario la biopsia pulmonar para corroborar los criterios diagnósticos de FPI.

La evaluación de las exposiciones ocupacionales, en la vivienda y en la localidad se obtuvo con la aplicación de un cuestionario estandarizado ya validado en el idioma español [Cuestionario PLATINO] (Anexo 1). Este cuestionario, se conformó a partir de secciones incluidas en los siguientes cuestionarios: ATS/DLD⁴⁵, ECRHS II⁴⁶, Lung Health Study⁴⁷ y SF-12⁴⁸, para determinar el estado de salud respiratoria.

En breve, el cuestionario tiene los siguientes apartados:

- a) datos sociodemográficos
- b) antecedentes heredo familiares y personales patológicos y no patológicos
- c) exposiciones en el huésped (tabaquismo, comorbilidades)
- d) exposiciones ocupacionales a sustancias orgánicas e inorgánicas
- e) exposiciones en el interior de la vivienda (exposición a sustancias orgánicas e inorgánicas, exposición pasiva a humo del tabaco, exposición a humo de leña, carbón)
- f) se evalúa también la cercanía a fuentes de exposición cercanas a la vivienda, tales como gasolineras, fábricas, establo, granjas, etc. (10 calles a la redonda)
- g) Inmunizaciones, antecedentes de síntomas y enfermedades respiratorias así como haberse realizado pruebas de función respiratoria previas
- h) Exposición a medicamentos y etilismo

Definición de variables.

Variable dependiente: ser caso o control.

Variables independientes: exposiciones (ocupacionales, de la vivienda, del ambiente), clínicas: edad, sexo, IMC, tiempo de evolución, cuadro clínico, hallazgo

radiológico, comorbilidad (infecciones, diabetes, tabaquismo, reflujo gastroesofágico), control socioeconómico (materiales de construcción de la vivienda, hacinamiento). En el caso de medicamentos se evaluó el uso de cualquier medicamento que el paciente hubiese ingerido por un mínimo de 6 meses previo al inicio de los síntomas (controlar el sesgo de memoria).

Definición operacional de las variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Años cumplidos de vida al día de la entrevista	Cuantitativa discreta	Años
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	nominal	Masculino Femenino
Índice de Masa Corporal	Resultado de la división del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado	Cuantitativa discreta	Kilogramos/metros
Diabetes Mellitus tipo 2	Elevación de glucosa sérica > 126 Mg/dl autoreportada	nominal	Si No
Nivel escolaridad	Número de años cursados para obtener el grado máximo de estudios aprobados	Cuantitativa discreta	Años
Peso	Peso corporal del paciente al momento de inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Kilogramos y gramos
Talla	Talla corporal del paciente al momento de inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Metros y centímetros
Perímetro abdominal	Medición de la circunferencia abdominal a nivel de cicatriz umbilical	Cuantitativa continua	Centímetros
Índice tabáquico	Resultado de la multiplicación del número de cigarros fumados al día por años de tabaquismo activo dividido entre una constante de 20	Cuantitativa discreta	Paquete/año
Edad de inicio de tabaquismo activo	Años cumplidos de vida en que inició el hábito de fumar por lo menos 1 cigarro cada 30 días	Cuantitativa discreta	Años
Edad de suspensión	Años cumplidos de vida en que	Cuantitativa	Años

de tabaquismo	suspendió totalmente el hábito de fumar	discreta	
Tipo de cigarro	Característica del cigarro industrializado	Nominal	Con filtro Sin filtro
Tabaquismo pasivo	Antecedente o convivencia actual con personas que se encuentren fumando dentro de la casa o lugar de trabajo	Nominal	Si No
Etilismo activo	Ingesta de bebidas alcohólicas al menos un día a la semana	Nominal	Si No
Cuantificación de etilismo	Promedio de copas, tarros o vasos de bebidas alcohólicas que ingiere en 24hrs	Cuantitativa discreta	Copas/día
Exposición laboral	Convivencia continua con humos, gases, polvos o sustancias químicas en su lugar de trabajo	Nominal	Si No
Tiempo de exposición laboral	Número de años que laboró con exposición continua	Cuantitativa discreta	Años
Actividad laboral	Ocupación durante algún periodo de su vida de agricultor, ganadero, carpintero o peluquero	Nominal	Si No
Tiempo de actividad laboral	Número de años en que laboró en esa actividad	Cuantitativa discreta	Años
Historia familiar de enfermedades respiratorias	Antecedente de padres o hermanos portadores de fibrosis pulmonar, bronquitis crónica, EPOC, asma, cáncer pulmonar, tuberculosis	Nominal	Si No
Comorbilidades	Diagnóstico médico de enfermedades gástricas, hepáticas, cardíacas, neurológicas, depresión	Nominal	Si No
Inmunizaciones	Aplicación de vacuna contra la gripe los últimos 12 meses	Nominal	Si No
Ingesta de medicamentos	Ingesta de medicamentos para diabetes, hipertensión, tuberculosis, antidepresivos o hipnóticos los últimos 6 meses	Nominal	Si No
Ausentismo laboral	Incapacidad de realizar sus actividades de trabajo a causa de síntomas respiratorios o emocionales	Nominal	Si No
Exposición a humo	Uso de fogón con madera, leña,	Nominal	Si

de biomasa	estiércol, paja u hojas por mas de 6 meses en toda su vida		No
Índice de exposición a humo de biomasa	Resultado de la multiplicación del número de horas expuestas al día por años de exposición	Cuantitativa discreta	Hr/año
Uso de biomasa	Función para la que utilizaban el fogón con biomasa dentro de la casa	Nominal	Calentar Cocinar
Humedad en la vivienda	Autoreporte de humedad excesiva en paredes de la vivienda	Nominal	Si No
Hacinamiento		Nominal	Si No
Exposición a insecticidas	Uso de insecticidas dentro de la casa en los últimos 30 días	Nominal	Si No
Exposición a animales	Convivencia dentro de la casa con aves, perros, gatos, cucarachas o roedores	Nominal	Si No
Tiempo de exposición a animales	Duración en tiempo en los que ha convivido con animales dentro de la casa (aves, perros, gatos, cucarachas o roedores)	Cuantitativa discreta	Meses
Exposición ambiental en el vecindario	Existencia de gasolinera, tiradero de basura o relleno sanitario, fábrica o industria, establo o porqueriza a 10 cuadras de su casa o avenida de 2 carriles a menos de 2 cuadras.	Nominal	Si No

La captura de la información del estudio se hizo simultánea al levantamiento de los cuestionarios.

8.- Diseño estadístico del estudio

Determinación del tamaño de muestra.

Se incluyeron en el estudio a todos los casos de FPI incidentes diagnosticados de 01/03/2009 al 31/12/2010. De esta forma, consideramos que el número total de casos en el estudio sería de 92 pacientes. Este tamaño de

muestra satisface el mínimo calculado con base a una prevalencia de exposición de ser granjero de 4% en los controles y de 12% entre los casos de FPI [alfa= 0.05, beta= 0.20 y razón caso: control de 1:2, considerando una prueba bilateral], que resultó en un tamaño de muestra de 92 casos y 184 controles.

El número de tamaño de muestra nos permitió realizar un análisis de regresión logística condicionada con al menos 9 factores de riesgo que pudieran ser identificados en el análisis bivariado, y se conservaría la relación evento parámetro mínima sugerida para este tipo de análisis (10:1)

Se utilizó la fórmula:

$$n_1 = \left[\sqrt{p_1 q_1 (1 + \frac{1}{k})} Z_{1-\alpha/2} + \sqrt{p_2 q_2 (1 + \frac{1}{k})} Z_{1-\beta} \right]^2 / \Delta^2$$

$$n_2 = k n_1$$

Análisis estadístico del estudio.

Las variables numéricas se describieron con medias \pm o medianas o valores mínimos y máximos de acuerdo a su distribución. Las categóricas en frecuencias y porcentajes. Se estimó la razón de momios de los distintos factores de riesgo y su intervalo de confianza al 95%. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística condicional para muestras pareadas con los factores de riesgo con un valor de $P \leq 0.10$ para determinar las RM de los factores de riesgo ajustados a los demás factores ambientales. Se estableció con significado estadístico un valor de p menor al 5% a dos colas.

Dado que se trató de un estudio de casos y controles, con casos hospitalarios de FPI incidentes y controles comunitarios pareados por edad, sexo y área geográfica de residencia en el análisis bivariado y multivariado se analizaron por tripletas (cada paciente de FPI con sus 2 o más controles pareados por lugar de residencia) y se tuvo en cuenta este agrupamiento tanto en el análisis bivariado como multivariado.

9.- Aspectos éticos del estudio.

Se obtuvo el consentimiento por escrito de todos los participantes (Anexo 2).

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética institucional y por CONACYT para apoyar su realización.

10.- Resultados

Se estudiaron 100 pacientes con FPI y 263 controles pareados por edad, sexo y región geográfica. El promedio de edad fue de 67.8 ± 9.5 años en pacientes con FPI y 67.9 ± 9.1 años en los controles ($p = 0.9$). El predominio de sexo masculino fue muy similar entre casos y controles (71.0% vs 69.9%, respectivamente, $p = 0.8$). Así, se corroboró el apareamiento adecuado dada la similitud de edad y género entre casos y controles. La mayoría de la población estudiada (75.2%) vivía en el Distrito Federal y el Estado de México.

En el análisis bivariado, el tener escolaridad de más de 6 años fue más frecuente en el grupo de FPI en comparación con el grupo control [44.0 vs 32.3%, OR = 1.6 (IC 95%, 1.02 – 2.6), $p = 0.039$]. La exposición ocupacional a humo, gases o químicos fue más frecuente también en los casos [77.0 vs 58.6% en los controles, OR = 2.4 (IC 95%, 1.4 - 4.0), $p = 0.001$]. El antecedente de tabaquismo (exfumador, tabaquismo activo) también mostró un riesgo significativo para FPI [58.0% vs 33.5%, OR = 2.7 (IC 95%, 1.7 – 4.4), $p < 0.0001$] **tabla 1.**

Como se muestra en la **tabla 2**, número mucho mayor de pacientes con FPI contestó afirmativamente a la pregunta de tener antecedente familiar de fibrosis pulmonar (padre o madre o hermano) [20.0% vs 2.7%, OR = 9.1 (IC 95% 3.7 – 22.4), $p < 0.0001$]. Tres de los 20 pacientes reportaron 2 familiares con la enfermedad. El diagnóstico de fibrosis pulmonar en los familiares pudo ser corroborado en 8 de los 20 pacientes, dado que los 12 familiares restantes habían fallecido varios años antes. Sin embargo, aunque consideráramos solo estos 8 pacientes, la razón de momios continua siendo significativa [OR: 2.8 (IC 95% 1.01-7.9), $p < 0.05$]. Nuestros pacientes con FPI y con historia familiar de fibrosis pulmonar fueron diagnosticados a una edad significativamente menor en comparación con los pacientes sin antecedente familiar (61.8 ± 7.1 vs 69.3 ± 9.4 años, $p < 0.001$).

Algunas enfermedades fueron reportadas de manera mas frecuente en pacientes con FPI que en el grupo control, como diabetes mellitus tipo 2 [30.0 vs 19.0%, OR = 1.8 (IC 95%, 1.1 – 3.1), $p = 0.02$], reflujo gastroesofágico [OR=3.1 (IC 95%, 1.7 – 5.9) $p < 0.0001$] y gastritis [OR=1.9 (IC 95% 1.2 – 3.2) $p = 0.006$]. La enfermedad cardiaca actual o previa fue marginalmente asociada con FPI (**Tabla 2**).

En cuanto a las características de la vivienda, la única que fue mas frecuente entre los casos fue el piso de tierra [9.0 vs 3.4% en controles, OR = 2.8 (IC 95%, 1.1 – 7.2), $p = 0.035$]. Algunas otras variables como trabajar en granja o ganadería, carpintería, estilista, vivir cerca de granjas, aves en domicilio, humedad en la casa o uso de insecticidas dentro de la casa no presentaron diferencia entre casos y controles (**Tabla 3**).

En el análisis multivariado, la variable con mayor asociación fue tener antecedente familiar (padre o hermano) con fibrosis pulmonar [OR = 6.1 (IC 95%, 2.3 – 15.9) $p < 0.0001$] (**Tabla 4**). También se mantuvieron como factores de riesgo para desarrollar FPI las variables: ser exfumador, exposición previa o actual a humo, polvo, gases o químicos y el reflujo gastroesofágico. En este análisis la DM2 mostró solo una tendencia pero no fue un predictor independiente para FPI.

11.- Discusión

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad progresiva irreversible y letal en un plazo corto de tiempo, y que probablemente es provocada por una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Por este motivo, el conocimiento de los factores del huésped y los factores ambientales que predisponen al desarrollo de FPI puede desempeñar un papel importante para la prevención de la enfermedad e incluso investigar nuevos tratamientos.

En cuanto a las exposiciones, el tabaquismo ha sido previamente asociado en diversos estudios con FPI esporádica, y más recientemente, en pacientes con fibrosis pulmonar familiar. Así, en un reporte de casos y controles con base familiar para estudiar la neumonía intersticial idiopática familiar, Steele y cols.⁴⁹ evaluaron 111 familias, con 309 casos y 360 controles. Después de ajustar para edad y sexo, el tabaquismo estuvo fuertemente asociado con fibrosis pulmonar.

En este contexto, el resultado de nuestro estudio corrobora esta asociación ya que 58% de los pacientes con FPI fueron exfumadores. Estas evidencias, que incluyen pacientes con diferentes antecedentes étnicos indican que el tabaquismo, que entre otros efectos produce estrés oxidativo, puede contribuir a la patogénesis de FPI. De manera interesante se ha reportado que el tabaquismo produce

acortamiento de telómeros^{50,51}, un proceso recientemente reportado en muchos pacientes con FPI esporádica y familiar^{52,53}. Los telómeros son estructuras repetitivas de DNA no codificante [TTAGGG] que protegen las terminaciones de los cromosomas de la degradación. Los telómeros se acortan fisiológicamente con cada división celular⁵⁴. De manera importante, se ha sugerido una relación entre la longitud de los telómeros, enfermedades asociadas con el envejecimiento (como la FPI) y mortalidad^{55,56}. Asimismo, se han reportado numerosas asociaciones entre enfermedades crónico-degenerativas y el acortamiento exagerado de los telómeros.

Dentro de este mismo marco conceptual, también se ha sugerido una posible relación entre el acortamiento de los telómeros y la diabetes mellitus tipo 2⁵⁷. Esta asociación se examinó en un estudio de casos y controles con base poblacional y la idea era encontrar una asociación con el promedio del número de copias repetidas de telómeros en leucocitos circulantes para el número de copias del gen (TSR). En el análisis de regresión logística se encontró que la disminución de TSR (transformado $\log(e)$) se asoció con la enfermedad. El acortamiento de los telómeros se había asociado con DM2 en estudios previos pero habían sido estudios con muestras pequeñas. De manera interesante, DM2 se ha asociado con FPI en varios estudios realizados en diferentes poblaciones étnicas^{29,58}. En este estudio prospectivo también se observó una tendencia. Sin embargo dado la alta prevalencia de DM2 en nuestra población de adultos, necesitaríamos realizar un estudio con una muestra significativamente mayor para obtener resultados definitivos.

Como se describió previamente, varias exposiciones (polvo, humo, gases o químicos) han sido asociadas con FPI sugiriendo que la enfermedad es más frecuente en individuos expuestos a ambientes con estas características²²⁻²⁵. Recientemente se analizó la acumulación de polvos inorgánicos en tejidos pulmonares en pacientes con FPI, neumonitis por hipersensibilidad crónica y enfermedades colágeno vasculares por microscopia de luz polarizada, microscopía electrónica y espectroscopia⁵⁹. Los resultados mostraron un mayor número de partículas birefringentes en el tejido pulmonar de los pacientes con FPI aún en aquellos que no tenían exposición ocupacional. La razón silicatos/sulfuro y aluminio/sulfuro fue mayor en FPI independientemente de la exposición ocupacional. Un análisis de los elementos mostró que el mayor componente de las partículas fue de aluminio-silicatos. Los mecanismos por los cuales la exposición tisular a los tóxicos ambientales predisponen o participan en la patogénesis de FPI es aún desconocida. Sin embargo, el daño crónico a las células epiteliales alveolo/bronquiolares puede desempeñar un papel en individuos genéticamente susceptibles.

El análisis multivariado también confirmó que el reflujo gastroesofágico es un factor de riesgo para FPI. El reflujo gastroesofágico y las microaspiraciones silenciosas han sido relacionadas con varias enfermedades pulmonares y es común entre los pacientes con trasplante pulmonar⁶⁰. También, se ha reportado una mayor incidencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con FPI en comparación con individuos normales lo que sugiere que la microaspiración puede ser un factor de riesgo para FPI^{30,58,60}. Asimismo, se ha sugerido que la

exacerbación aguda de FPI, que es un daño alveolar difuso devastador puede estar también relacionada con microaspiración ⁶¹.

El hallazgo más relevante en nuestro estudio fue la alta prevalencia de familiares con fibrosis pulmonar en nuestros pacientes con FPI. Así, 20% de los pacientes tuvieron un padre y/o un hermano previamente diagnosticado con fibrosis pulmonar. En 8 de estos casos pudimos confirmar la presencia de FPI o neumonía intersticial idiopática en la familia. Estudios previos han estimado una frecuencia significativamente menor de historia familiar positiva de 0.5 a 3.7%^{62,63}. Sin embargo, este porcentaje puede representar una subestimación, como se evidenció en una revisión retrospectiva de 13 años en el programa de trasplante pulmonar en Vanderbilt, en el cual 9 de 47 pacientes (19%) transplantados por FPI tuvieron una historia familiar de enfermedad pulmonar intersticial ⁶⁴. De igual manera, alrededor de 10% de FPI familiar fue recientemente identificada en una cohorte de 229 pacientes con neumonía intersticial idiopática indicando que el porcentaje de enfermedad familiar puede ser mayor del que se había reportado ⁶⁵. La mayoría de los familiogramas indican un patrón de herencia con transmisión vertical autosómica dominante con penetrancia reducida ⁶⁶. En el mayor grupo de neumonías intersticiales familiares, 20 familiogramas multigeneracionales fueron consistentes con herencia autosómica dominante ⁴⁹.

Las características clínicas de FPI familiar son indistinguibles de las de la forma esporádica, excepto en la edad de inicio que es menor ^{62,63,65}. Esta observación fue confirmada en nuestro estudio, donde los casos con historia familiar se presentaron en promedio 7 años antes que en los pacientes con FPI esporádica.

Ciertamente, una limitación importante de este estudio fue el hecho de que la historia familiar de fibrosis pulmonar fue autoreportada. Nosotros confirmamos el diagnóstico de FPI/ neumonía intersticial idiopática en solo 8 de los 20 pacientes con antecedente familiar, porque el resto de los familiares habían muerto cuando contactamos a las familias. De cualquier forma, no tenemos razones para sospechar que la exactitud del auto reporte de la enfermedad pudiera ser diferente en los otros 12 pacientes.

12.- Conclusiones

En conclusión, los resultados de este estudio indican que la presencia de una historia familiar de fibrosis pulmonar es el factor de riesgo con mayor asociación con la fibrosis pulmonar idiopática. Este hallazgo corrobora la importancia de una evaluación cuidadosa en la historia clínica y de ser posible corroborar la presencia de historia familiar en estos pacientes. La exposición al humo de tabaco y otros humos ambientales, polvo y la presencia de reflujo gastroesofágico también son factores de riesgo para desarrollar FPI. Estos hallazgos proveen la evidencia de que asociaciones genético-ambientales pueden desempeñar un papel importante para desencadenar la fibrosis pulmonar idiopática.

Anexos

Tabla 1
Escolaridad y exposiciones de casos y controles

Características	Casos FPI (n = 100)	Sujetos control (n = 263)	RM (IC95%)
<i>Educación formal ≥ 6 años (%)</i>	<i>44 (44)</i>	<i>85 (32.3)</i>	<i>1.6 (1.02 – 2.6)</i> <i>p = 0.039</i>
<i>Exposición ocupacional a polvo, humo, gases o químicos (%)</i>	<i>77 (77)</i>	<i>154 (58.6)</i>	<i>2.4 (1.4 - 4.0)</i> <i>p = 0.001</i>
<i>Exposición a humo de tabaco</i>			
<i>Ex fumador (%)</i>	<i>58 (58)</i>	<i>88 (33.5)</i>	<i>2.7 (1.7 – 4.4)</i> <i>p < 0.0001</i>
<i>Tabaquismo pasivo (%)</i>	<i>44 (44)</i>	<i>90 (34.2)</i>	<i>1.5 (0.9 - 2.4)</i> <i>p = 0.08</i>

Tabla 2
Historia familiar de fibrosis pulmonar y comorbilidades de casos y controles

Características	Casos de FPI (n = 100)	Sujetos control (n = 263)	RM (IC95%)
<i>FPI familiar (padres y/o hermano) (%)</i>	20 (20)	7 (2.7)	9.1(3.7 – 22.4) <i>p < 0.0001</i>
<i>Reflujo gastroesofágico (%)</i>	23 (23)	23 (8.7)	3.1 (1.7 – 5.9) <i>p < 0.0001</i>
<i>Gastritis (%)</i>	40 (40)	66(25.1)	1.9 (1.2 - 3.2) <i>p = 0.006</i>
<i>Diabetes Mellitus tipo 2 (%)</i>	30 (30)	50 (19.0)	1.8 (1.1 - 3.1) <i>p = 0.02</i>
<i>Cardiopatía (%)</i>	13 (13)	17 (6.5)	2.2 (1 – 4.6) <i>p = 0.05</i>

Tabla 3**Características de vivienda y ocupación de riesgo de casos y controles**

Características	Casos de FPI (n =100)	Sujetos control (n = 263)	RM (IC95%)
<i>Piso de tierra (%)</i>	<i>9 (9)</i>	<i>9 (3.4)</i>	<i>2.8 (1.1 – 7.2)</i> <i>p = 0.035</i>
<i>Uso de insecticidas dentro de domicilio (%)</i>	<i>50 (50)</i>	<i>118 (45)</i>	<i>1.2 (0.8 – 1.9)</i> <i>p = 0.4</i>
<i>Aves en domicilio (%)</i>	<i>66 (66)</i>	<i>146(55.5)</i>	<i>1.5 (0.93 – 2.6)</i> <i>p = 0.7</i>
<i>Ocupación agricultor (%)</i>	<i>30 (30)</i>	<i>89 (34)</i>	<i>0.87 (0.5 – 1.4)</i> <i>p = 0.5</i>
<i>Ocupación ganadero (%)</i>	<i>6 (6)</i>	<i>19 (7.2)</i>	<i>0.81 (0.25 – 2.2)</i> <i>p = 0.68</i>
<i>Ocupación carpintero (%)</i>	<i>8 (8)</i>	<i>18 (6.8)</i>	<i>1.2 (0.42 – 2.9)</i> <i>p = 0.70</i>

Tabla 4**Razon de Momios cruda y ajustada para FPI**

Variable	Cruda RM (IC 95%)	RM Ajustada (IC 95%)
<i>Padre o hermano con FPI</i>	<i>9.1 (3.7-22.4) $p < 0.0001$</i>	<i>6.1 (2.3 – 15.9) $p < 0.0001$</i>
<i>Ex fumador</i>	<i>2.7 (1.7 – 4.4) $p < 0.0001$</i>	<i>2.5 (1.4 – 4.6) $p = 0.003$</i>
<i>Exposición ocupacional a polvo, humo, gases o químicos</i>	<i>2.4 (1.4 - 4.0) $p = 0.001$</i>	<i>2.8 (1.5 – 5.5) $p = 0.002$</i>
<i>Reflujo gastroesofágico</i>	<i>3.1 (1.7 – 5.9) $p < 0.0001$</i>	<i>2.9 (1.3 – 6.6) $p = 0.007$</i>
<i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>	<i>1.8 (1.1 – 3.1) $p = 0.02$</i>	<i>1.6 (0.9 – 3.0) $p = 0.1$</i>

13.- Referencias bibliográficas.

1. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810-6.

2 Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:277-284.

3 Selman M, Rojas M, Mora AL, Pardo A. Aging and Interstitial Lung Diseases: Unraveling an old forgotten player in the pathogenesis of lung fibrosis. *Sem Respir Crit Care Med* 31:607-617, 2010.

4 American Thoracic Association, Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based guidelines for Diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.

5 American Thoracic Association, Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnostic and Treatment International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;165:277-304.

6 American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: International Consensus Statement *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.

7 Keogh BA, Crystal RG. Alveolitis: the Key to the interstitial lung disorders(Editorial). *Thorax*. 1082:37:1-10

8 Crystal RG, Ferrans VJ, Basset F. Biologic basis of pulmonary fibrosis. In: Crystal RG, West JB eds. *The Lung: Scientific Foundations*. New York: Raven Pr;1991:2031-46

9 Selman M, Talmadge K, Pardo A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-151.

10 Kasper M, Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol* 1996; 11: 463-483.

11 Mc Cormack FX, King TE Jr, Bucher BL, Nielsen L, Mason RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: abnormalities in the broncoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:106-6.

12 McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, Nielsen L, Mason RJ. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:751-9.

13 Burkhardt A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:513-24.

14 Chapman HA, Allen CL, Stone OL. Abnormalities in pathways of alveolar fibrin turnover among patients with interstitial lung disease *Am Rev Respir Dis* 1986;133: 437-43.

15 Katzenstein AL, Myers II, Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.

16 Wilborn J, Crofford L, Burdick MD, Kunkel SL, Strieter RM, Peters-Golden M. Cultured lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a diminished capacity to synthesize prostaglandin E2 and to express cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 10095;95:1861-8.

17 Wilhelm SM, Collier IE, Marmer BL, Eisen AZ, Grant GA, Goldberg GI. SV 40-transformed lung fibroblasts secrete a 92 kDa type IV collagenase which is

identical to that secreted by normal macrophages. J Biol Chem 1989;264: 17213-21

18 Collier IE, Wilhelm SM, Eisen AZ, Marmer BL Grant GA, Seltzer JL, et. Al. H-ras oncogenetransformed human bronchial epithelial cells (TBE.1) secrete a single metalloproteinase capable of degrading membrane collagen J. Biol Chem 1988; 263: 6579-87

19 Pardo A, Ridge K, Uhal B, Sznajder JI, Selman M. Lung alveolar epithelial cells synthesize interstitial collagenase and gelatinases A and B in vitro. Int J Biochem Cell Biol 1997; 29: 901-10.

20 Segura L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C, Selman M. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in CPOD. Chest 2000;117:689-94.

21 Selman M, Ruiz V, Cabrera S, Segura L, Ramirez R, Barrios R, et. Al. Localization of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) -1,-2.-3 and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. TIMPs/collagenases imbalance in the fibrotic lung microenviroment. Am J Physiol 2000; 279: L562-74.

22 Scott J, Jhonson I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of enviromental exposure to dust. BMJ 1990; 301: 1015-7.

23 Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. Lancet 1996; 347: 284-9.

24 Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:670-5.

25 Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-8

26 Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 363-7.

27 Taskar VS, Cultas DB. Is Idiopathic pulmonary fibrosis and environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293-8.

28 Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nagakawa T, Kudoh S. Diabetes Mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 123: 2007-11.

29 García-Sancho FC, Carrillo G, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata MR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, Selman M. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med* 2010 Feb; 104(2): 305-9.

30 Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Snada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE 2nd Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27: 136-42.

31 Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H; Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 2005; 10: 504-9.

32 Tang YW, Johnson J, Cruz-Gervis R, Graham B, Brigham K, Oates J, Loyd J, Stecenko A. Increased detection of herpesvirus DNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2001; 120: 745-755.

33 Tang YW, Johson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, Brigham KL, Oates JA jr, Loey JE, Stecenko A. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633-40

34 Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 743-7.

35 Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H; Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. Dietary fat and meat intake and idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:333-9.

36 Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H; Japan Idiopathic Pulmonary fibrosis study group. Vegetable, fruit and cereal intake and risk of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 390-7.

37 Hubbard R, Venn A. Adult height and cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study using the UK general practice research database. *Thorax* 2000; 55: 864-6.

38 Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, Waldron JA. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centes. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 307-15.

39 Kitamura H, Ichinose S, Hosova T, Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis- Elemental microanalysis of pulmonary

lymph nodes obtained at autopsy cases. Pathology-Research and Practice 2007; 203 (8): 575-85.

40 Lawson WE, Loyd JE. Will the genes responsible for familial pulmonary fibrosis provide clues to the pathogenesis of IPF? Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:1342-1343.

41 Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, Limper AH. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. Chest 2005; 127:2034-41.

42 Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. Thorax 2000; 55:143-6.

43 Garantziotis S, Schwartz DA. Host-environment interactions in pulmonary fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 574-80

44 Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10, 10ª. Ed. McGraw Hill, 2006

45 Ferris, BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society) Am Rev Respir Dis 1978;118: 1-120

46 ECRHS. European Community Respiratory Survey II. 2004. <http://ecrhs.org/quest.com>

47 Lung Health Study Questionnaire 2004. <http://bccrc.ca/download/ci/lc02/questionnaire.doc>

48 Ware JE, Kosinski M, Keller SD. How to score the SF12 Physical and Mental Health Summary Scales 2. Boston, The Health Institute; 1995.

49 Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et. Al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146-1152.

50 Morlá M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agusti AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD *Eur Respir J* 2005;27:525-528.

51 Babizhayev MA, Savel'yeva EL, Moskvina SN, Yegorov YE. Telomere length is a biomarker of cumulative oxidative stress, biologic age and an independent predictor of survival and therapeutic treatment requirement associated with smilin behavior. *An J Ther* 2010 Mar 29 (Epub ahead of print)

52 Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, Danoff S, et. Al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13051-13056.

53 Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et. Al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:729-737.

54 Armanios M. Syndromes of telomere shortening. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:45-61.

55 Oeseburg H, de Boer RA, Van Gilst WH, Van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch* 2010; 459: 259-68.

56 Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber Ra. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361: 393-395.

57 Zee RY, Castonguay AJ, Barton NS, Gemer S, Martin M. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study: *Transl Res* 2010; 155: 166-169.

58 Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103: 927-931.

59 Tsuchiya K, Inase N, Ichinose S, et.al. Elemental analysis of inorganic dusts in lung tissues of interstitial pneumonias. *J Med Dent Sci* 2007; 54: 9-16.

60 Lee JA, Collard HR, Raghu G, et. Al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010; 123: 304-311

61 Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et. Al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-643.

62 Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GI. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom *Thorax* 2000; 55: 143-146.

63 Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338-342.

64 Lawson WE, Loyd JE. The Genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am thorac Soc* 2006;3:345-349.

65 Van Moorsel CH, Van Oosterhout MF; Barlo NP, et. Al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am. J Respir Crit Care Med* 2010;182:1419-25.

66 Steele MP, Brown KK. Genetic predisposition to respiratory diseases: infiltrative lung diseases. *Respiration* 2007;74:601-608.