



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

**PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD
PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA EN LOS PACIENTES
ATENDIDOS EN EL ÁREA HOSPITALARIA DE LA CLÍNICA
DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES DEL INER DEL 1 DE
ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2018**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

GRADO DE ESPECIALISTA

EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

LILIANA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y

ASESOR PRINCIPAL

DR. HEIDEGGER NOTBERTO MATEOS TOLEDO

CIUDAD DE MÉXICO, 20 DE OCTUBRE DE 2021





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.

**SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO, FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA.**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA.**

**DRA. DAYANNA LORELLY ÁLVAREZ MONTER
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO.**

DR. HEIDEGGER NOTBERTO MATEOS TOLEDO
**ASESOR Y TUTOR DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEUMOLOGÍA.**
**ADSCRITO A SERVICIO CLÍNICO 1 DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan el intersticio pulmonar y están caracterizadas por diversos grados de inflamación pulmonar y fibrosis. La mayoría de los casos son considerados idiopáticos, sin embargo, la EPID puede ser causada por muchos factores exógenos, como enfermedades del tejido conectivo, polvo orgánico, polvo inorgánico y ciertos fármacos (1).

Acorde con la actualización de la clasificación de las Neumonías Intersticiales idiopáticas (NII) establecida en el año 2013 se reconoce a ocho distintas entidades con diferente prevalencia y pronóstico (1). De estas entidades la más prevalente y de mayor pronóstico adverso es la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Esta clasificación tiene una relevante utilidad clínica dado que ha permitido realizar estudios epidemiológicos y ensayos clínicos con el objetivo de entender el pronóstico y el tratamiento de la EPID (2).

Debido a la complejidad en el diagnóstico de la EPID, el abordaje debe ser multidisciplinario y requiere una estrecha comunicación entre clínicos, radiólogos y patólogos con experiencia en enfermedades intersticiales (3). La falta de integración multidimensional genera retrasos en el diagnóstico con repercusión en múltiples esferas pronósticas, incluyendo la expectativa de vida (4,5).

La mayoría de los datos epidemiológicos de la EPID derivan de población no Latina. Se desconoce la verdadera incidencia de la EPID, pero estudios europeos previos han informado incidencias entre 4,6 y 7,6 por 100.000 habitantes / año (6,7). Un estudio de EE. UU. informó incidencias de 31,5 por 100.000 entre hombres y 26,1 por 100.000 entre mujeres. En todos los estudios, la FPI y la sarcoidosis fueron los diagnósticos más frecuentes (6).

Se cuentan con algunos estudios a nivel mundial, que reportan diferencias en la epidemiología de las enfermedades pulmonares intersticiales (8,9,10,11,12).

Comparación de enfermedades pulmonares intersticiales en diferentes países

	Arabia Saudita (n= 330)	Grecia (n= 259)	España (n= 511)	Flanders (n= 264)	Alemania (n= 234)	Nuevo México (n= 202)
Duración de estudio en meses	48	12	12	48	12	48
FPI	77 (23.3)	52 (20.1)	197 (38.6)	50 (18.9)	76 (32.5)	63 (31.2)
Enfermedad de tejido conectivo	115 (34.8)	30 (11.6)	51 (9.9)	19 (7.2)	5 (2.1)	18 (8.9)
Sarcoidosis	67 (20)	60 (23.2)	76 (14.9)	69 (26.1)	83 (35.5)	16 (7.9)
Neumonitis por hipersensibilidad	21 (6.3)	7 (2.7)	34 (6.7)	32 (12.1)	31 (13.2)	3 (1.5)
EPID inducida por drogas	4 (1.2)	4 (1.5)	17 (3.3)	12 (4.5)	6 (2.6)	7 (3.5)
No clasificables	6 (1.8)	40 (15.4)	26 (5.1)	27 (10.2)	12 (5.1)	60 (29.7)
Otras	40 (12.1)	66 (25.5)	110 (21.5)	55 (20.8)	21 (8.9)	35 (17.3)

Si bien la información disponible debe considerarse como referente, también tiene que emplearse con cautela debido a la existencia de posibles factores de confusión en la población evaluada, incluyendo factores genéticos, antecedentes laborales y tabaquismo, entre otros que son comunes en los países emergentes (13). A pesar de las diferencias, la mayoría de los informes coinciden en un incremento gradual tanto en la incidencia como en la mortalidad de la EPID, considerándola como un problema de salud pública. En Latinoamérica, la información disponible sobre la EPID es limitada. Se han explorado algunos apartados relacionados con límites de infraestructura para integrar el abordaje diagnóstico, y se ha encuestado sobre el nivel de conocimiento médico acerca del tratamiento. En México, los datos disponibles sobre la EPID se enfocan en analizar la tendencia de la mortalidad, y se enfatiza sobre necesidades no resueltas en información epidemiológica (14).

En nuestro país, se cuenta con un estudio que evaluó la tendencia de la mortalidad en el periodo comprendido entre 2000 y 2010 en el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias, en el cual se reporta un total de 22,600 muertes debidas a enfermedades pulmonares intersticiales; de acuerdo con el CIE 10, la

causa más reportada fue aquella con el código J84 que corresponde a “otras enfermedades pulmonares intersticiales” y que representó el 80.2% de las muertes en este periodo (18,127/22,600).

Los resultados principales de este estudio son: a) la tendencia en la tasa de mortalidad por enfermedades pulmonares intersticiales tiene una tendencia al incremento durante el período de 2000 a 2010; b) los hombres presentan tasas de mortalidad significativamente más altas durante todo el período, en comparación con las mujeres (15).

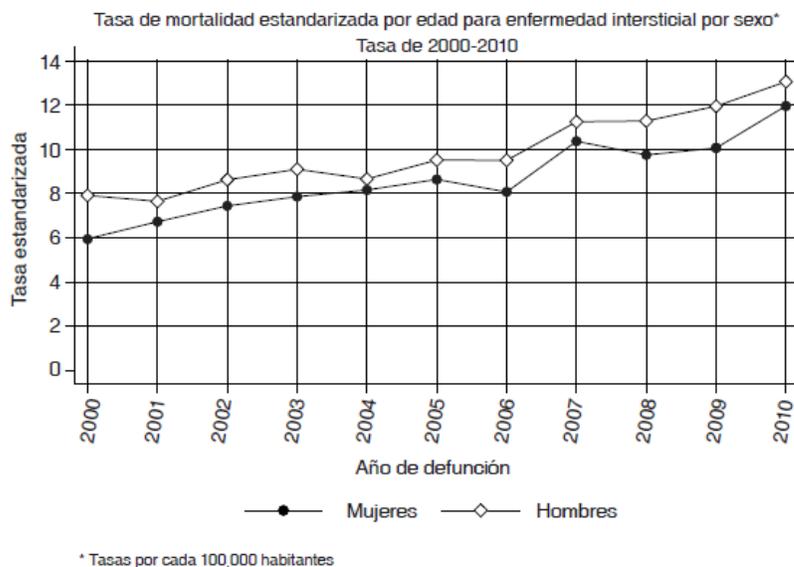


Figura 1.

Tasa de mortalidad estandarizada para las mujeres (círculo negro) y para los hombres (rombo vacío).

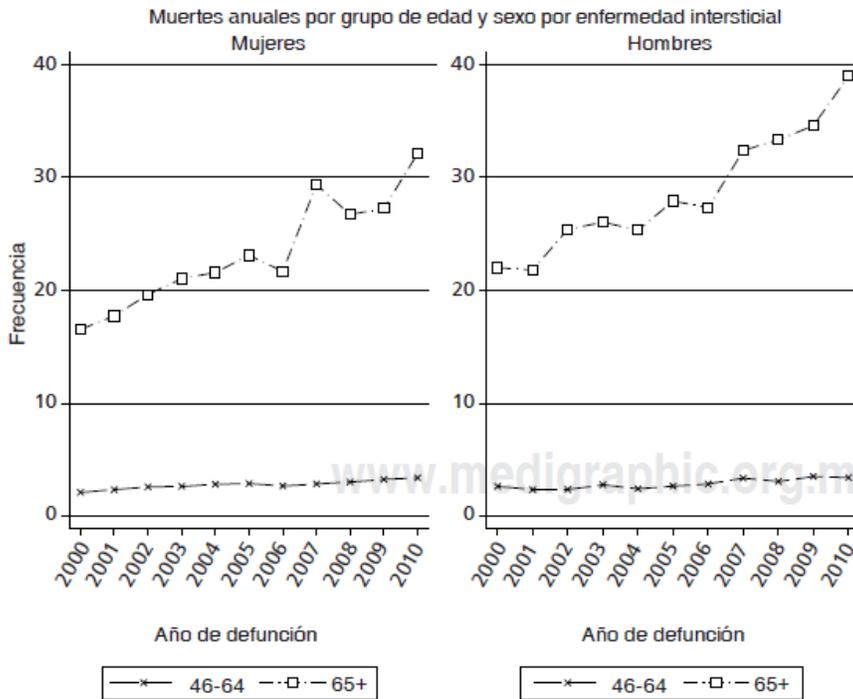


Figura 2.

Muertes anuales para el grupo de edad de 46 a 64 años (equis) y de 65 años o más (cuadrado vacío).

En el año 2021, se publicaron los resultados del panorama actual de las enfermedades pulmonares intersticiales en el sureste de nuestro país, en el cual se concluyó que, en dicha región, la enfermedad intersticial es más frecuente en las mujeres en la sexta y la séptima décadas de la vida. La principal causa de la EPID fue la relacionada con la Enfermedad del Tejido Conectivo (ETC). La FPI representó la tercera causa de atención y predominó en los varones con historia de tabaquismo y patrón tomográfico de la neumonía intersticial usual (16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, es el principal centro de atención a pacientes con EPID sin embargo no se conoce con precisión la prevalencia y la evolución de los pacientes. Se han reportado estadísticas de 2009 a 2013 donde la EPID representan el cuarto lugar de hospitalizaciones con 1923 egresos hospitalarios durante el periodo mencionado, que corresponde a 8.7% (17); sin embargo, no se ha realizado una caracterización de las diferentes causas de EPID y de igual forma se desconocen los desenlaces clínicos y la posibilidad de supervivencia posterior a establecerse un diagnóstico etiológico definitivo. En 2018 se realizó un metaanálisis que incluyó 34 estudios y en el cual se describieron los factores de riesgo asociados a mortalidad de enfermedades pulmonares intersticiales difusas en la unidad de cuidados intensivos, concluyendo que los principales factores asociados a mayor mortalidad fueron en primer lugar el requerimiento de ventilación mecánica invasiva; otros factores de riesgo asociados fueron la hipoxemia y la escala APACHE. Se encontró que la fibrosis pulmonar idiopática fue asociada a mayor mortalidad entre las EPID. Además, se concluyó que, a pesar de que existe mejoría en la supervivencia hospitalaria, la mortalidad general continúa siendo elevada (18, 19).

JUSTIFICACIÓN

Reconocer y caracterizar las principales causas de la EPID en el servicio clínico 1 del INER permitirá identificar el estado clínico actual de los pacientes ingresados a la clínica de EPID, esto ayudará a identificar la oportunidad de referencia para diagnóstico temprano y permitirá reorganizar los protocolos de diagnóstico actuales en la clínica de enfermedades intersticiales. Además, reconocer la prevalencia de la EPID permitirá conocer las principales causas de morbi-mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes. Conocer estos datos también resulta de gran utilidad en el primer nivel de atención, ya que identificar factores de riesgo de manera temprana permitirá la búsqueda de manera intencionada de enfermedades pulmonares intersticiales difusas. De igual manera, el seguimiento de los pacientes atendidos en el servicio clínico 1 del INER identificará los principales factores pronósticos y ayudará a diseñar los futuros ensayos clínicos de tratamiento.

OBJETIVOS

- a) Conocer la prevalencia y características clínicas de las principales causas de EPID en los pacientes atendidos en el área hospitalaria de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018.
- b) Reconocer la supervivencia y factores pronósticos en el seguimiento de los pacientes con EPID atendidos en el área hospitalaria de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de cohorte retrospectivo que incluye a pacientes hospitalizados con el diagnóstico de EPID desde enero de 2018 a diciembre de 2018 en el servicio clínico 1 del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Población: Todos los pacientes diagnosticados con EPID durante su hospitalización en el servicio clínico 1 del periodo de enero de 2018 a diciembre de 2018.

Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el servicio clínico 1 del periodo de enero de 2018 a diciembre de 2018.
- Pacientes con estudio de tomografía del tórax de alta resolución concluyente de enfermedad pulmonar intersticial difusa realizado durante la hospitalización en el 2018.
- Pacientes con diagnóstico definitivo de EPID realizado por los médicos tratantes expertos en enfermedades intersticiales del servicio clínico 1.

Criterios de exclusión

- Pacientes hospitalizados en el pabellón 1 en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2021 que no concluyeron en diagnóstico de EPID.

- Pacientes sin un diagnóstico definitivo de EPID realizado por los médicos tratantes expertos en enfermedades intersticiales del servicio clínico 1.

Criterios de eliminación

- Pacientes sin estudio de tomografía del tórax de alta resolución durante su hospitalización en el año 2018.
- Pacientes sin expediente clínico disponible.

Evaluación clínica

De cada caso documentado con EPID, se revisó en los expedientes clínicos las siguientes variables: edad, género, historia de exposición a polvos, sustancias orgánicas e inorgánicas, historia de tabaquismo, así como índice tabáquico, exposición a biomasa. También se obtuvieron antecedentes familiares y personales de enfermedad de tejido conectivo. Se consiguieron también datos como tiempo de evolución de los síntomas, el grado de disnea y la presencia de signos o síntomas sugerentes de enfermedad reumatológica. Dentro de los análisis de laboratorio, se incluyeron Anticuerpos antinucleares, su título y patrón de tinción, ANCAS, anti MPO, anti PR3, anti MBG, anti CCP, anti Ro, anti La, factor reumatoide, SCL 70, anti SM, anti DNA dc, anti JO1, antígeno aviario (20) y panel de miositis y esclerosis (EUROLINE) (21). Se registró también las pruebas de función pulmonar incluyendo espirometría, DLCO, caminata de 6 minutos (23) y gasometría. Se recolectó información de los pacientes que contaban con estudio de ecocardiograma, de este estudio se recabó PSAP, TAPSE, diámetro de la pared libre del ventrículo derecho (24). También se registró los resultados de los pacientes que contaban con lavado bronquioloalveolar y su celularidad, los cuales son analizados por un médico patólogo experto (MOGG) (25). Finalmente se tomó registro de los pacientes que requirieron intervención a través de biopsia pulmonar para confirmar la etiología de EPID.

Evaluación de la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR)

La TCAR se realizó con cortes axiales de 1,0 o 1,5 mm de grosor la cual se tomó a intervalos de 1 cm en el tórax y se reconstruyó utilizando un algoritmo de alta frecuencia espacial. Se adquirieron entre 20 y 25 imágenes de TC de cada paciente. Las exploraciones de TCAR fueron evaluadas por un experto cegado a los datos clínicos (MEMA). Cada TCAR se calificó de acuerdo con la puntuación de Gho en su componente fibrótico y en la extensión de las opacidades en vidrio deslustrado (22). Los patrones de la TCAR se clasificaron de acuerdo con la Clasificación de Consenso Multidisciplinario Internacional de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas de la Sociedad Torácica Americana / Sociedad Respiratoria Europea como patrón definido de NIU. También se informan pacientes con características de TCAR asociadas con un patrón de neumonía inespecífica (NINE), patrón de neumonía organizada (NO) o patrón de neumonía intersticial linfocítica (NIL), neumonitis por hipersensibilidad (NH). Algunas exploraciones de TCAR tenían patrones superpuestos de neumonías intersticiales y se clasificaron como patrones superpuestos.

Diagnóstico etiológico

Este se obtuvo de la nota de egreso del expediente (Estos habitualmente son establecidos en consenso multidisciplinario: neumólogo, patólogo, radiólogo y reumatólogo). Un neumólogo experto (HNMT) confirmó o reclasificó los diagnósticos etiológicos basados en las guías internacionales actuales para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática (26), la neumonitis por hipersensibilidad (27) y la clasificación actual para las neumonías intersticiales idiopáticas (28). El caso de las enfermedades reumatológicas, un reumatólogo experto en enfermedades intersticiales del pulmón (JRS) confirmó o reclasificó el diagnóstico basado en los criterios vigentes del American College of Rheumatology. El diagnóstico de exacerbación aguda se consideró cuando hubo deterioro agudo clínicamente significativo que se desarrollara en menos de 1 mes sin una causa clínica obvia como sobrecarga de líquidos, insuficiencia cardíaca izquierda o embolia pulmonar (29). El diagnóstico de entidad fibrosante progresiva se consideró cuando se

cumplían los siguientes criterios: una disminución relativa de la FVC $\geq 10\%$, una disminución relativa de la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono $\geq 15\%$ o una disminución relativa de la FVC $\geq 5\%$ pero $< 10\%$ en combinación con empeoramiento de los síntomas o hallazgos radiográficos en los últimos 24 meses. Mientras tanto, los criterios de elegibilidad propuestos para el ensayo INBUILD fueron los siguientes: una disminución relativa de la FVC $\geq 10\%$, una disminución relativa de la FVC $\geq 5\%$ pero $< 10\%$ en combinación con un empeoramiento de los síntomas respiratorios o un mayor grado de fibrosis observable en altas -tomografía computarizada de resolución (TCAR), o empeoramiento de los síntomas respiratorios combinado con un mayor grado de fibrosis observable en la TCAR en los últimos 24 meses (30).

Análisis estadístico.

Las variables continuas se describen usando la media \pm DE o bien, la mediana (RIQ= de acuerdo con su distribución. Rango Intercuartil. Las variables dicotómicas se describen usando frecuencias y porcentajes. Se hizo una estimación de la prevalencia de cada uno de los principales diagnósticos de los casos de EPID. Posteriormente se estimó la función de supervivencia de cada uno de los diferentes diagnósticos de EPID utilizando el método de Kaplan y Meier y se comparó la supervivencia entre los diferentes grupo con la prueba de Log Rnk. Se estimó la fuerza de asociación de los diferentes factores de riesgo analizados utilizando el Hazard ratio (HR). Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico SPSS statistics versión 25.

RESULTADOS

Para este estudio, se contó con los pacientes hospitalizados en servicio clínico 1 durante 2018. Se obtuvo un total de 360 pacientes, de los cuales 224 cumplían con diagnóstico de EPID. 7 de ellos, cumplían alguno de los criterios de eliminación, por lo que la cantidad final de pacientes incluidos en este estudio fue de 217 (fig. 1). Las características generales y síntomas se muestran en la tabla 1.

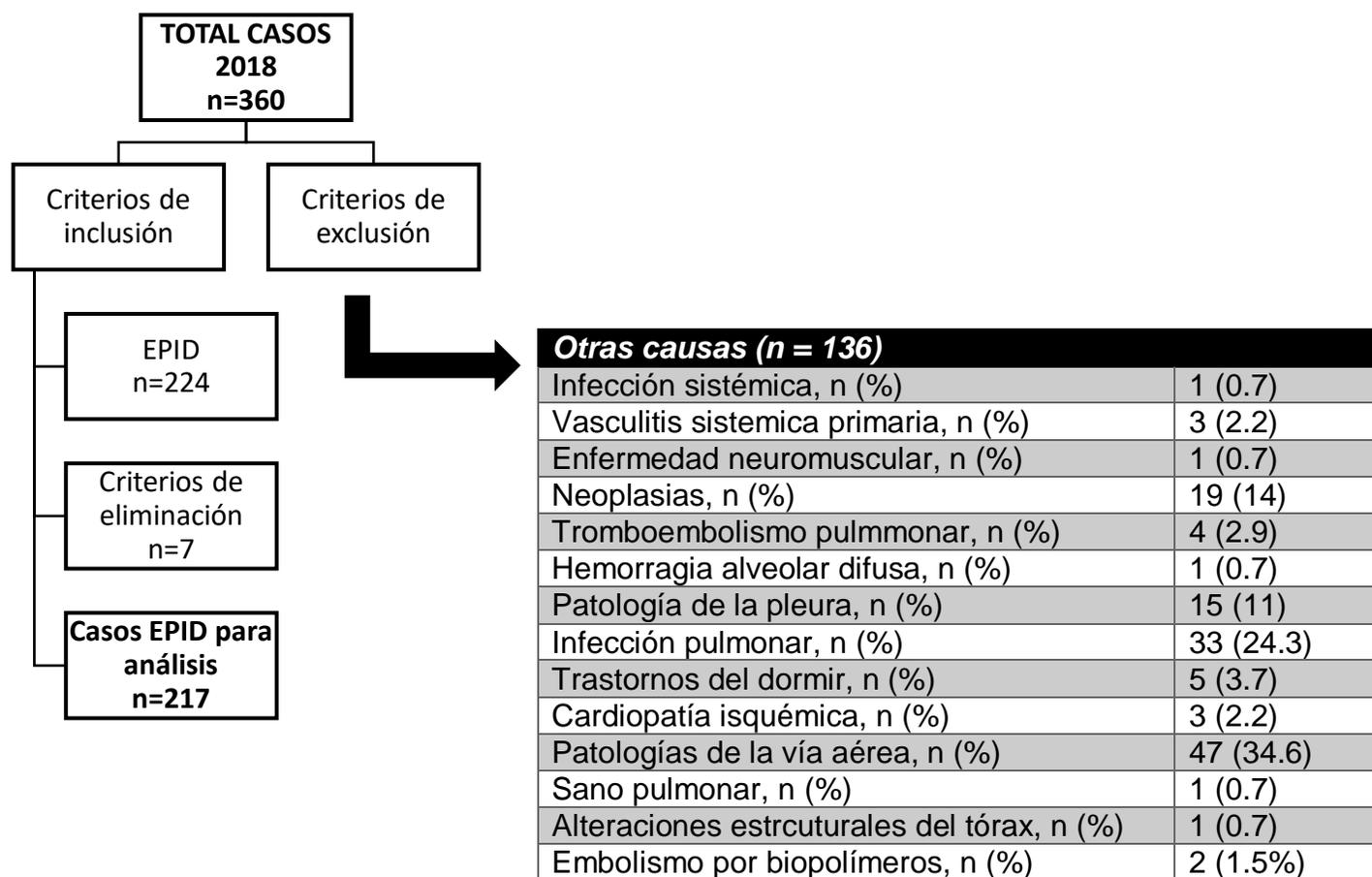


Figura 1

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES (n = 217)

Género femenino / masculino, n (%)	118 (54%) / 99 (46%)
Edad, media ± DE	62 ± 14
EPID familiar, n (%)	9 (4%)
ETC familiar, n (%)	10 (5%)
Exposición a aves, n (%)	105 (48%)
Asbesto, n (%)	27 (12.4%)
Tabaquismo previo o activo, n (%)	77 (36%)
Enfermedad del tejido conectivo, n (%)	27 (12%)
Artritis reumatoide, n (%)	15 (7%)
Síndrome de Sjögren, n (%)	5 (2.3%)
Miopatía inflamatoria, n (5)	2 (0.9%)
Esclerosis sistémica, n (%)	2 (0.9%)
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	1 (0.5%)
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	65 (30%)
Diabetes, n (%)	33 (15%)
Tiempo de síntomas en años, mediana RI	2 (1-3)
Tos, n (%)	208 (98.6%)
Expectoración, n (%)	92 (42%)
Disnea, n (%)	205 (94.5%)
mMRC 0, n (%)	8 (3.7%)
mMRC 1, n (%)	12 (5.5%)
mMRC 2, n (%)	91 (42%)
mMRC 3, n (%)	81 (37%)
mMRC 4, n (%)	22 (10.1%)
Acropaquias, n (%)	21 (9.7%)
Estertores crepitantes, n (%)	64 (29.5%)

Para la evaluación de las características funcionales se tomaron en cuenta pruebas de función respiratoria (espirometría, DLCO y caminata de 6 minutos); cabe mencionar que no todos los pacientes contaban con todos los estudios (Tabla 2)

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES (n=217)	
Pruebas de función respiratoria	
FVC % del valor de referencia, media \pm DE	(n=167) 56.4 \pm 23.4
DLCO % del valor de referencia, media \pm DE	(n = 151) 41.9 \pm 26.5
Metros recorridos en C6M, media \pm DE	(n=133) 270 \pm 186
Ecocardiograma	
PSAP mmHg, media \pm DE	(n=162) 41 \pm 17
TAPSE mm, media \pm DE	(n=104) 24 \pm 5.2
PLVD mm, media \pm DE	(n=105) 5.8 \pm 3.7

Características tomográficas

Sobre los estudios de imagen, el 100% de los pacientes incluidos contaban con tomografía de alta resolución. De estos, el patrón que se observó más frecuentemente fue el de neumonía intersticial no específica fibrótica, el segundo lugar en frecuencia fue la neumonía intersticial usual (NIU) típico. De lo patrones menos comunes se encontró la neumonitis por hipersensibilidad no fibrótica y a la fibroelastosis pleuropulmonar.

También se determinó la extensión total, así como extensión de inflamación y de fibrosis con el uso del índice de Goh (tabla 3, figura 2).

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS (n = 217)

Extensión por índice de Goh	
Extensión total, media ± DE	61.8 ± 21.6
Extensión inflamación, media ± DE	41.4 ± 22.7
Extensión fibrosis, media ± DE	20.1 ± 15.2

Prevalencia de patrones tomográficos

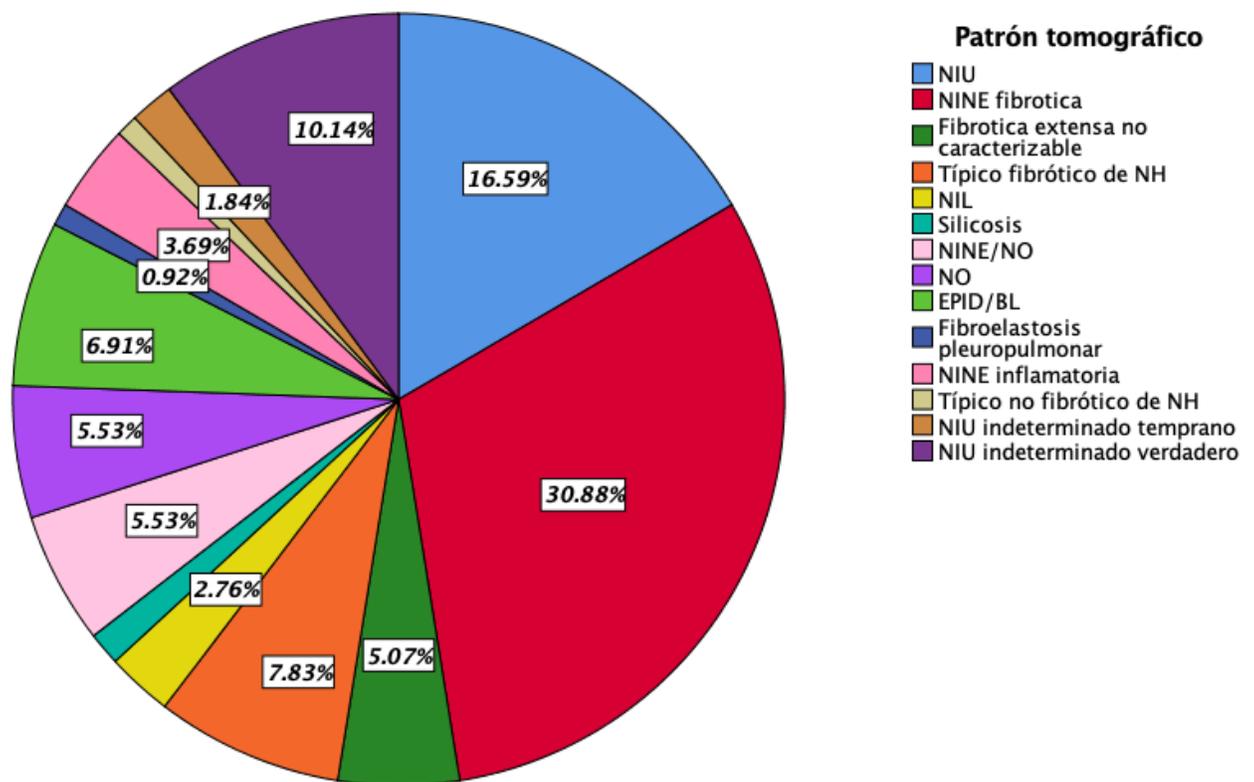


Figura 2.

NIU: Neumonía intersticial usual
 NINE: Neumonía intersticial no específica
 NH: Neumonitis por hipersensibilidad
 NIL: Neumonía intersticial linfocítica
 NO: Neumonía organizada
 EPID-BL: Enfermedad pulmonar intersticial difusa-bronquiolitis

Etiología de la EPID

Para determinar la etiología de las EPID, se hizo una división de 3 grupos, organizándolas en neumonías intersticiales idiopáticas, enfermedades reumatológicas y otras, siendo el grupo de neuminías intersticiales idiopáticas el grupo con más casos, encabezando la lista la fibrosis pulmonar idopática, solo un caso arriba de la NINE fibrótica; en cuanto a las enfermedades reumatológicas, la más prevalente fue el síndrome antisintetasa y el el grupo de otras EPID encabeza la lista las no clasificables (Tabla 4, Fig. 3)

Tabla 4. Etiología de la EPID (n = 217)	
Etiología	
Neumonías Intersticiales Idiopáticas	
Fibrosis pulmonar idiopática, n (%)	44 (20.3)
NINE fibrótica, n (%)	43 (19.8)
NINE inflamatoria, n (%)	4 (1.8)
Neumonía organizada, n (%)	6 (2.8)
NINE / Neumonía organizada, n (%)	4 (1.8)
EPID / Bronquiolitis, n (%)	7 (3.2)
Neumonía intersticial linfoidea, n (%)	1 (0.5)
Neumonitis por hipersensibilidad	
Crónica, n (%)	22 (10.1)
Aguda, n (%)	4 (1.8)
Enfermedades reumatológicas	
Síndrome de Sjögren, n (%)	12 (5.5)
Antisintetasa, n (%)	17 (7.8)
Artritis reumatoide, n (%)	14 (6.5)
Esclerosis sistémica, n (%)	9 (4.1)
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	3 (1.4)
Otras	
EPID extensa no caracterizable, n (%)	9 (4.1)
Proteinosis alveolar, n (%)	1 (0.5)
Síndrome de Hermansky Pudlak, n (%)	1 (0.5)
EPID fármacos, n (%)	1 (0.5)
No clasificables, n (%)	11 (5.1)

Etiología de la enfermedad pulmonar intersticial difusa

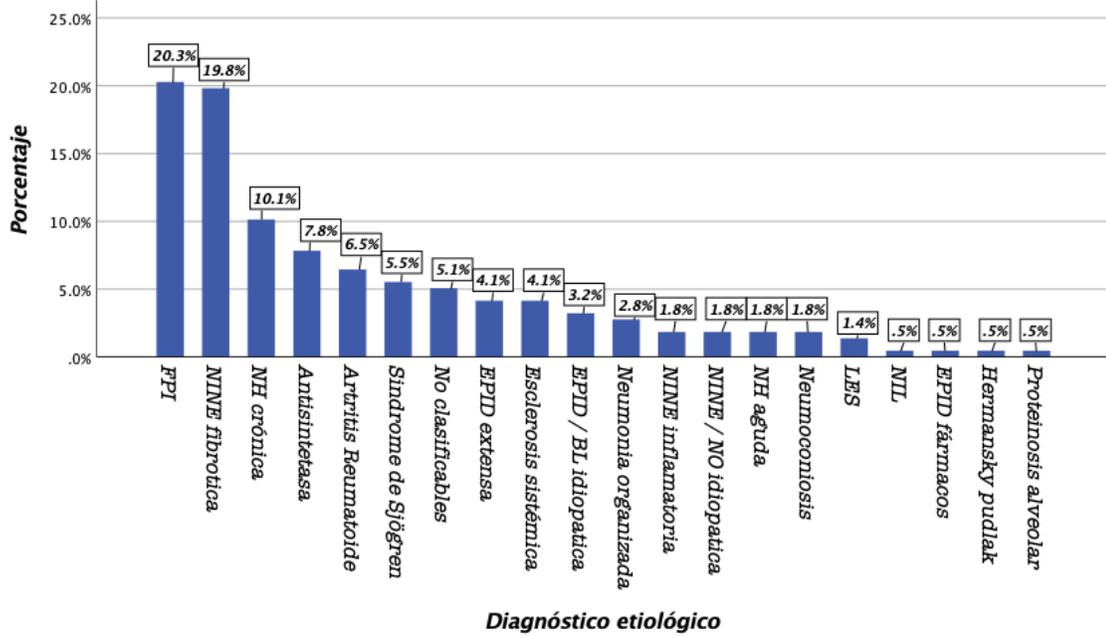


Figura 3.

Para el análisis univariado se analizaron las variables que se consideraron tendrían mayor efecto en la mortalidad. De estas, las que dieron un valor con más significancia estadística fueron la edad, DLCO, patrón tomográfico de NINE fibrótica, la exacerbación aguda, el puntaje de fibrosis de Gho y la presencia de EPID fibrótica progresiva. De las que menor valor tienen se encuentran los antecedentes exposicionales tales como exposición a aves y a humo de leña, así como la presencia de IPAF.

Tabla 5. Análisis univariado			
Variable	Riesgo	IC 95 %	p
Género	0.89	0.61 - 1.29	0.546
Edad (años)	1.02	1.00 - 1.04	0.002
Exposición a aves	1.0	0.69 - 1.45	0.997
Exposición a humo de leña	0.99	0.66 - 1.51	0.997
Diabetes	1.76	1.09 - 2.84	0.019
Hipertension arterial sistémica	1.07	0.72 - 1.61	0.711
FVC basal	0.99	0.98 - 1.00	0.064
DLCO	0.98	0.97 - 0.99	0.001
Metros C6M	0.99	0.99 - 1.00	0.239
PSAP	1.01	0.99 - 1.02	0.126
Patrón NIU	1.57	1.00 - 2.47	0.049
Patrón NINE fibrótica	1.89	1.29 - 2.78	0.001
Patrón fibrótica extensa	2.35	1.08 - 5.11	0.031
Exacerbación aguda	6.14	4.15 - 9.08	0.000
Patrón NO	0.08	0.01 - 0.63	0.016
Patrón EPID-BL	0.56	0.24 - 1.29	0.178
Patrón NINE inflamatoria	0.22	0.03 - 1.57	0.132
Patrón NH aguda	0.04	0.00 - 30.59	0.357
Patrón NIU indeterminado temprano	0.31	0.04 - 2.89	0.256
Patrón NIU indeterminado verdadero	0.68	0.36 - 1.32	0.262
Puntaje Total de Gho	1.01	1.01 - 1.02	0.000
Puntaje de inflamación de Gho	1.00	0.99 - 1.01	0.421
Puntaje de fibrosis de Gho	1.02	1.01 - 1.03	0.000
Fibrótica progresiva	5.73	3.21 - 10.25	0.000
Neumotórax/ Neumomediastino	2.75	1.27 - 5.95	0.010
IPAF	0.92	0.60 - 1.43	0.739

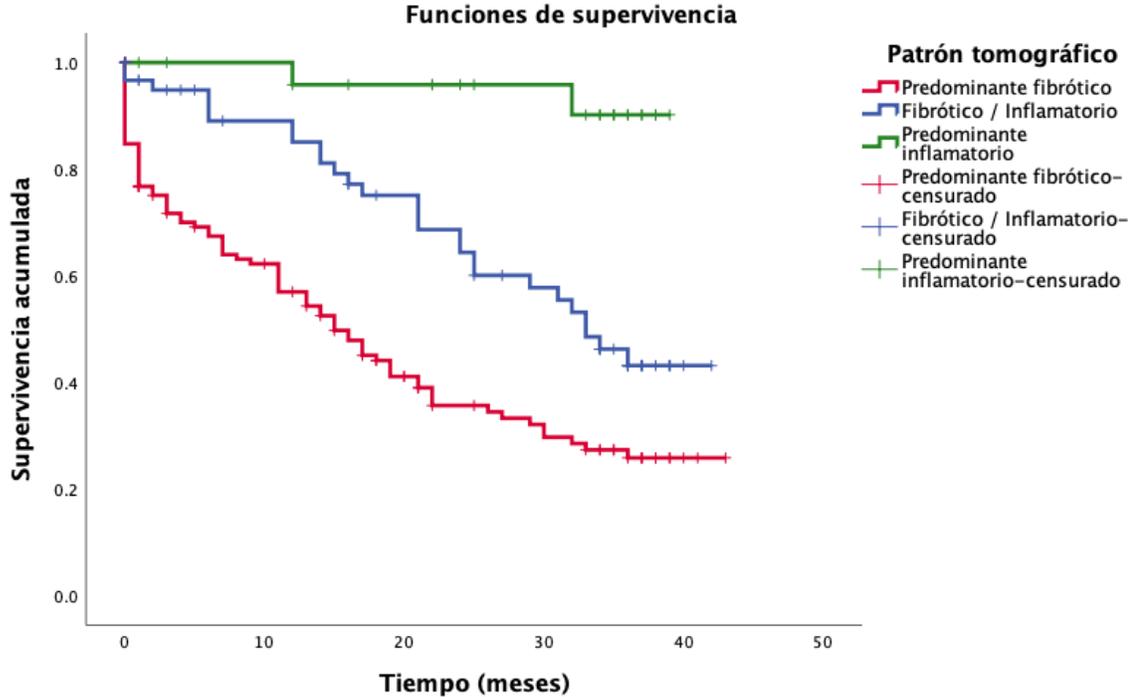


Figura (4). El grupo predominante fibrótico se integró por los patrones tomográficos de Neumonía intersticial usual (NIU), Neumonía intersticial no específica fibrótica (NINE fibrótica), Neumonía intersticial fibrótica extensa no clasificable y Típico de neumonitis por hipersensibilidad crónica (NH crónica). El grupo fibrótico / inflamatorio se integró por los patrones tomográficos de Neumonía intersticial usual indeterminado verdadero, Neumonía intersticial linfoidea (NIL), Sobreposición Neumonía intersticial no específica / neumonía organizada (NINE/NO), Asociado a Silicosis, Enfermedad pulmonar intersticial con bronquiolitis y Fibroelastosis pleuropulmonar. El grupo predominante inflamatorio se integró por Neumonía intersticial usual indeterminada temprana, Neumonía intersticial no específica inflamatoria, Neumonía Organizada y Típico no fibrótico de Neumonitis por hipersensibilidad aguda (NH aguda). La supervivencia media del patrón tomográfico predominante fibrótico resultó en 19 meses IC 95% (16 – 22), del patrón fibrótico / inflamatorio 29 meses IC 95% (25 – 33) meses y del patrón predominante inflamatorio en 37 meses IC 95% (35 – 39) para un Log Rank (Mantel-Cox) de $p = 0.000$. Tomando como referencia el grupo predominante inflamatorio el Hazard ratio ajustado por edad para el grupo predominante fibrótico resultó en 15 IC 95% (3.71 – 61.59) $P 0.000$ y para el grupo fibrótico / inflamatorio resultó en 7.38 IC 95% (1.75 – 31.08) $P 0.006$.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se determinó cuáles son las principales EPID atendidas en el área de hospitalización del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el año 2018. Se encontró que esta institución, es la fibrosis pulmonar idiopática la que más se atiende, seguida de la NINE fibrótica. En comparación con otro estudio sobre prevalencia en nuestro país publicado en 2021, donde se encontró que la EPID asociada a ETC, nuestros resultados muestran a la FPI como principal causa de EPID; esto podría deberse a que el centro donde se realizó dicho estudio se trata de un hospital donde se atienden diferentes patologías sistémicas mientras que en nuestro centro se atienden padecimientos exclusivamente respiratorios lo que podría representar un sesgo.

En cuanto a las características generales se puede decir que:

- Las EPID se presentan más en mujeres que en hombres
- Se presentan mayormente en la séptima década de la vida
- La FPI es la principal causa de enfermedad
- El patrón tomográfico más frecuente es el de NINE fibrótica
- Entre las pruebas de función respiratoria, la DLCO en su mayoría muestra disminución grave, la espirometría revela un patrón sugerente de restricción.
- Entre los principales factores asociados a mayor mortalidad se encuentra un índice de Gho de fibrosis mayor a 20% y las EPID fibróticas progresivas.

Para la evaluación de supervivencia, se dividieron los diagnósticos en 3 grandes grupos, lo cuales fueron predominantemente fibrótico, fibrótico/inflamatorio y predominantemente inflamatorio. De aquí se puede decir que aquellos con patrón predominantemente inflamatorio son los que presentan un mejor pronóstico a diferencia de aquellos con patrón predominantemente fibrótico que presentan una mayor mortalidad. El grupo fibrótico/inflamatorio presenta una mortalidad intermedia entre los grupos previamente mencionados lo cual nos indica que es en este grupo donde se podría incidir mayormente en cuanto supervivencia, ya que nos da la pauta a que se investiguen nuevos tratamientos que puedan evitar su progresión y así mejorar el pronóstico en este grupo. De igual manera, observamos que el tiempo de

evolución entre el inicio de síntomas y el diagnóstico es en promedio de 2 años, lo cual nos da una ventana de oportunidad para mejorar los programas de detección en primer nivel de atención.

El presente registro tiene algunas limitantes; entre ellas, el empleo de expedientes clínicos como fuente de parte de la información, pero los datos obtenidos corresponden con las evaluaciones que se sugieren en el abordaje de la EPI. Del mismo modo podemos señalar como limitante que los resultados derivan de un área de hospitalización que atiende exclusivamente enfermedades intersticiales; por tanto los hallazgos deben aplicarse con cautela debido al riesgo de sesgos asociados con las características demográficas en otras regiones. Entre las ventajas de ser un registro unicéntrico podemos señalar que los procesos diagnósticos son uniformes y estrictamente apegados a los lineamientos vigentes. Finalmente, a pesar de que existe información que denota un bajo nivel de conocimiento médico sobre la enfermedad intersticial en México, y entre los factores se incluyen la falta de una infraestructura óptima para realizar diagnósticos certeros, es el primer registro integral de la enfermedad intersticial en la población mexicana.

CONCLUSIONES

En el INER, la enfermedad intersticial es más frecuente en mujeres de la séptima década de la vida. La principal causa de atención es la fibrosis pulmonar idiopática seguida de la NINE fibrótica; entre los patrones tomográficos más comunes se encuentra la NINE fibrótica seguido de neumonía intersticial usual típica. Las enfermedades intersticiales con patrón predominantemente inflamatorio son las que muestran mejor pronóstico, sin embargo, las más observadas son aquellas con patrón predominantemente fibrótico, por lo que se deben implementar programas para una detección más temprana en el primer nivel de atención médica. Finalmente, el grupo fibrótico/inflamatorio es aquel que presenta una supervivencia intermedia lo que indica que las intervenciones terapéuticas no han sido adecuadas y por tanto la hace susceptible de estudio para nuevas pautas de tratamiento.

REFERENCIAS

1 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.

2 Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE, Jr., Travis WD. American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the idiopathic interstitial pneumonias: advances in knowledge since 2002. *Radiographics*. 2015;35(7):1849-71.

3 Dsouza, K., de Andrade, J.A. The Diagnostic Approach to Interstitial Lung Disease. *Curr Pulmonol Rep* **7**, 149–159 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13665-018-0216-1>.

4 Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr, Raghu G, Colby TV, Wells A, Bassily N, Brown K, du Bois R, Flint A, Gay SE, Gross BH, Kazerooni EA, Knapp R, Louvar E, Lynch D, Nicholson AG, Quick J, Thannickal VJ, Travis WD, Vyskocil J, Wadenstorer FA, Wilt J, Toews GB, Murray S, Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 May 15;175(10):1054-60.

5 Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):967-72.

6 Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014 May;108(5):793-9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.09.002. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24636811.

7 Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl.* 2001 Sep;32:114s-118s. PMID: 11816817

8 Alhamad EH. Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: A single-center study. *Ann Thorac Med.* 2013;8(1):33-37. doi:10.4103/1817-1737.105717

9 Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Ch L, Bouros D; Hellenic Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med.* 2009 Aug;103(8):1122-9. doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.001. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19345567

10 Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, Akkoçlu A, Hazar A, Kokturk N, Calisir HC; Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J.* 2014 Jan;8(1):55-62. doi: 10.1111/crj.12035. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23711298.

11 Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, *et al* Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK *Thorax* 2006;**61**:980-985.

12 Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, Singh N, Ho L, Samaria JK, Bhattacharya P, Gupta R, Chaudhari S, Singh T, Moond V, Pipavath S, Ahuja J, Chetambath R, Ghoshal AG, Jain NK, Devi HJ, Kant S, Koul P, Dhar R, Swarnakar R, Sharma SK, Roy DJ, Sarmah KR, Jankharia B, Schmidt R, Katiyar SK, Jindal A, Mangal DK, Singh V, Raghu G. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 15;195(6):801-813. doi: 10.1164/rccm.201607-1484OC. PMID: 27684041

13 Jindal SK, Aggarwal AN, Gupta D. Dust-induced interstitial lung disease in the tropics. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2001 Sep;7(5):272-277. DOI: 10.1097/00063198-200109000-00004

14 Barreto-Rodríguez JO, Mejía ME, Buendía-Roldán I. Panorama actual de la fibrosis pulmonar idiopática en México. *Neumol Cir Torax*. 2015;74(4):256-261. doi:10.35366/63377.

15 MARTINEZ-BRISENO, David et al. Tendencia de la mortalidad por enfermedades intersticiales en México, período 2000-2010. *Neumol. cir. torax* [online]. 2014, vol.73, n.3 [citado 2021-07-06], pp.179-184. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462014000300004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0028-3746.

16 Martínez-Ponce JC, Mejía-Ávila M, Vázquez-López S, Pou-Aguilar YN, Ortiz-Farias DL, Cortes-Telles A. Panorama de la enfermedad pulmonar intersticial en el sureste de México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(1):55-64

17 <https://www.asieslamedicina.org.mx/enfermedades-pulmonares-intersticiales-difusas/?pdf=3246>

18 Choi WI, Dauti S, Kim HJ, Park SH, Park JS, Lee CW. Risk factors for interstitial lung disease: a 9-year Nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):96. Published 2018 Jun 4. doi:10.1186/s12890-018-0660-2

19 Huapaya JA, Wilfong EM, Harden CT, Brower RG, Danoff SK. Risk factors for mortality and mortality rates in interstitial lung disease patients in the intensive care

unit. *Eur Respir Rev.* 2018 Nov 21;27(150):180061. doi: 10.1183/16000617.0061-2018. PMID: 30463873.

20 Hernández Ramírez DF, Cabiedes J. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes [Immunological Techniques that Support the Diagnosis of the Autoimmune Diseases]. *Reumatol Clin.* 2010 May-Jun;6(3):173-7. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2009.10.003. Epub 2010 Jan 6. PMID: 21794705.

21 Benson R, Lyon M, Cotton C, *et al*/P153 Assessing the utility of the EUROLINE® testing system to screen for myositis/ILD-associated autoantibodies in patients with an ILD MDT consensus diagnosis of IPF *Thorax* 2018;**73**:A185-A186.

22 Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 1;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27. PMID: 18369202.

23 Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009 Jan;103(1):117-23. doi: 10.1016/j.rmed.2008.07.022. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18786822.

24 Jyotika D. Prasad, MBChB, FRACP^{1,2} 1 Respiratory Department, Alfred Hospital, Melbourne, VIC; *Respirology* (2018). 2 Respiratory Department, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, VIC, Australia

25 Efares B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed.* 2017;16(1):4. Published 2017 Mar 1. doi:10.1186/s12952-017-0069-0

26 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL

27 Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, Bargagli E, Chung JH, Collins BF, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, Corte TJ, Dalphin JC, Danoff SK, Diaz-Mendoza J, Duggal A, Egashira R, Ewing T, Gulati M, Inoue Y, Jenkins AR, Johannson KA, Johkoh T, Tamae-Kakazu M, Kitaichi M, Knight SL, Koschel D, Lederer DJ, Mageto Y, Maier LA, Matiz C, Morell F, Nicholson AG, Patolia S, Pereira CA, Renzoni EA, Salisbury ML, Selman M, Walsh SLF, Wuyts WA, Wilson KC. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 1;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jan 1;203(1):150-151. PMID: 32706311; PMCID: PMC7397797.

28 Oliveira DS, Araújo Filho JA, Paiva AFL, Ikari ES, Chate RC, Nomura CH. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol Bras.* 2018;51(5):321-327. doi:10.1590/0100-3984.2016.0134

29 Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:176. Published 2017 Oct 23. doi:10.3389/fmed.2017.00176

30 Makino S. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib. *Mod Rheumatol.* 2021 Jan;31(1):13-19. doi: 10.1080/14397595.2020.1826665. PMID: 32964766.