



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ISMAEL COSÍO VILLEGAS

TESIS DE ESPECIALIDAD NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALAN ALDAIR IBARRA FERNÁNDEZ

TITULO:

**COMPOSICIÓN CORPORAL COMO FACTOR PRONÓSTICO DE
MORTALIDAD EN ENFERMEDADES PULMONARES
INTERSTICIALES**

TUTORES:

DRA. DULCE GONZÁLEZ ISLAS

DR. ARTURO OREA TEJEDA

CD. MX., 2023



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.

ÍNDICE

Agradecimientos	1
1. Planteamiento del problema	1
2. Justificación	2
3. Pregunta de investigación	3
4. Hipótesis	4
5. Objetivos	5
5.1 Objetivo general	5
5.2 Objetivos específicos	5
6. Material y métodos	6
6.1 Diseño de estudio	6
6.2 Lugar de investigación	6
6.3 Criterios de selección	6
7. Análisis estadístico	7
8. Procedimientos	8
8.1 Métodos	9
9. Marco teórico	15
9.1 Enfermedades pulmonares intersticiales	15
9.2 Mortalidad en EPID	16
9.2.1. Fibrosis pulmonar idiopática	16
9.2.2. Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica	19



9.2.3. EPID – Asociada colagenopatías.	20
9.3 Mecanismos para reducción de masa muscular y funcionalidad muscular	21
9.4 Sarcopenia y ángulo de fase en EPID	22
10. Resultados	25
11. Discusión.....	29
12. Limitaciones.....	32
13. Conclusión	33
14. Bibliografía	34



AGRADECIMIENTOS

Primero que nada, quiero agradecer a mi mamá, Patricia Fernández Cabrera por ser un apoyo incondicional en todo este camino, gracias por motivarme, por ser aceptarme como soy, por creer en mí y por siempre estar conmigo. Por ser una madre amorosa. Este logro es de nosotros.

A Maye por ser un ejemplo en muchos sentidos para mí, por motivarme a crecer, por recordarme quien soy a donde voy y hasta donde puedo llegar.

A mi *Abuelita Gloria* por ser el ejemplo de que con esfuerzo muchas cosas en la vida se pueden lograr. Te agradezco los consejos que diste.

A mis tías: Mireya, Sandra y Roció, por siempre estar atentas a mí, por ser parte de mi educación, mis más sinceros agradecimientos por darme con ejemplos y consejos los valores que forma parte de mi vida.

A Josi y Nath, por ser además de mis primos, mis amigos, mis cómplices y un apoyo.

Yabin, por hacer de mi infancia algo bueno para recordar, por protegerme y ser un gran hermano.

Dra. Dulce González y Dr. Arturo Orea gracias por recibirme por primera vez en servicio social, por su apoyo constante a la realización de este trabajo y creer en mi, estoy seguro que no será el último.

Finalmente, a mis compañeros de neumología INER 2020-2024, gran parte de ustedes se volvió una familia para mí, desde el febrero del 2020. Nunca olvidare los momentos buenos, malos y graciosos que vivimos estos 4 años y sobre todo nuestras vivencias durante el primer año de la pandemia.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) tienen una mortalidad variable. A 5 años de seguimiento, estudios de cohorte demuestran una mortalidad por arriba del 51%. Por otra parte, se ha reportado una prevalencia de Sarcopenia de hasta 39 % en pacientes con algunas EPID. Si bien existen algunos estudios de composición corporal no hay muchos registros sobre su relevancia en el pronóstico de vida en pacientes con EPID. De la misma forma existen revisiones que reportan que la Sarcopenia eleva el riesgo de mortalidad hasta 4 veces más que la población general.

2. JUSTIFICACIÓN

Dada la elevada mortalidad en algunas EPID, es importante conocer los factores pronósticos de mortalidad en este grupo de pacientes. Por otra parte, se ha reportado un aumento de riesgo de mortalidad en pacientes con Sarcopenia, aspecto poco descrito en la literatura internacional en las EPID. Martínez-Briseño mostró una tasa de Mortalidad de 0.4% con un aumento en la tasa de mortalidad estandarizada en el periodo de 2000 a 2010 acorde a los registros de INEGI. No contamos con estudios mexicanos que reporten mortalidad y su asociación con Sarcopenia y variables de la composición corporal. Así mismo, se sabe que una baja masa muscular se asocia a aumento en la mortalidad en estudios realizados en Asia. Se ha descrito una peor función pulmonar, poca tolerancia al ejercicio en pacientes con ángulo de fase anormalmente disminuido y en pacientes con Sarcopenia. Se sabe que la Sarcopenia puede asociarse con una distancia recorrida menor a 370 metros en pacientes con FPI y que tiene un impacto significativo en la calidad de vida Este estudio se realizó para determinar la relevancia de la Sarcopenia en este grupo de enfermedades.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto de la Composición corporal en la mortalidad de pacientes con EPID?

4. HIPÓTESIS

La composición corporal impacta en el pronóstico de mortalidad en pacientes con EPID.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Evaluar el impacto de las variables de la composición corporal sobre la mortalidad en pacientes con Enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

5.2 Objetivos Específicos:

Evaluar la asociación entre la depleción muscular y la mortalidad en pacientes con EPID

Describir asociación entre la dinapenia y la mortalidad en pacientes con EPID

Describir asociación entre la sarcopenia y la mortalidad en pacientes con EPID

Describir si existe asociación entre el ángulo de fase y la mortalidad en pacientes con EPID

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño de estudio:

Tipo de estudio: Estudio de Cohorte prospectiva

6.2 Lugar de investigación:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas

6.3 Criterios de selección:

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad

Pacientes con diagnóstico confirmado de FPI, NH y EPID asociada a colagenopatía

Pacientes que acepten participar y firmen consentimiento informado

Criterios de exclusión

Pacientes con EPID y diagnóstico de cáncer pulmonar al inicio del protocolo

Pacientes receptores de trasplante pulmonar al ingreso del estudio

Pacientes en exacerbación aguda de EPID

Pacientes inestables o sometidos a ventilación mecánica

Criterios de eliminación

Pacientes con trasplante pulmonar posterior al inicio de protocolo

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó en el programa STATA/MP 14.1 para PC. Las variables cualitativas se presentarán como frecuencias y porcentajes. En las variables continuas se evaluó la normalidad de las variables mediante la prueba de Shapiro Wilk, aquellas con distribución normal serán presentadas en media y desviación estándar, mientras que las variables sin distribución normal se presentarán en mediana y percentiles 25 y 75.

Las diferencias entre los grupos se evaluaron es mediante Chi-Cuadrada o F de Fisher en el caso de las variables cualitativas, las variables continuas con distribución normal con t-student para muestras independientes y aquellas variables sin distribución normal mediante U de Mann Whitney.

Se realizó un análisis de Riesgos proporcionales de Cox con dos modelos el primero crudo y segundo el cual se ajustó por aquellas variables que en el análisis bivariado que tengan un valor de $p < 0.20$.

Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

8. PROCEDIMIENTOS

Se realizaron mediciones basales antropométricas y Bioimpedancia eléctrica (BIA), así como medición de fuerza de mano mediante dinamómetro, en la Clínica de enfermedades Intersticiales Difusas y la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER

Se usó el equipo BodyStat QuadScan 4000 para BIA para evaluar la composición corporal, se empleó el equipo Dinamómetro de mano tk100 para determinar fuerza de agarre. El diagnóstico de Sarcopenia se realizó a través de los criterios de European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) 2018.

El índice de masa muscular esquelética apendicular (ASMMI) se determinó de la siguiente forma:

$$\text{ASMMI (kg/m}^2\text{)} = [-3,964 + (0,227 \cdot (\text{Altura}^2 \text{ (cm)} / \text{Resistencia}) + (0,095 \cdot \text{Peso}) + (1,384 \cdot \text{Sexo}) + (0,064 \cdot \text{Reactancia}) / \text{Altura (m}^2\text{)}].$$

La sarcopenia fue definida mediante disminución de ASMMI [Depleción muscular (< 6 kg/m² en mujeres y < 7 kg/m²)] en hombres, así como fuerza de prensión manual baja [(dinapenia (en hombres, fuerza de prensión manual < 27 kg, y en mujeres, fuerza de prensión manual < 16 kg)].

Se utilizaron los equipos NDD EASY ON PC para la realización de espirometrías y pruebas de difusión de monóxido de carbono. La interpretación de espirometrías y las maniobras se realizaron acorde a los criterios de ATS/ERS 2005. Por otro lado, las maniobras e interpretación de DLCO se realizó con criterios de ATS/ERS 2017, por el grupo de técnicos certificados para realización de ambas pruebas. Se realizó e interpretó caminata de 6 minutos en pasillo de 30 metros, acorde a los lineamientos propuestos por ATS 2014.

8.1 Métodos.

Se compararon 2 grupos de pacientes, los pacientes vivos y los fallecidos a 3 años. Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPID) se clasificaron en tres: pacientes Fibrosis Pulmonar Idiopática, el grupo EPID asociada a colagenopatías, y Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica.

Se realizaron mediciones basales durante 2018, en la clínica de enfermedades intersticiales del INER, en el departamento de investigación de Enfermedades Intersticiales Difusas del INER, y la Clínica de Insuficiencia Cardíaca. Para valorar Función respiratoria, se realizaron espirometrías, pruebas de difusión de monóxido de carbono y caminata de 6 minutos. Se midió composición corporal BIA. Posteriormente se realizó un seguimiento diciembre del 2021 vía telefónica para determinar muerte.

Tabla de operacionalización de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
VARIABLES ANTECEDENTES			
Sexo	Acorde a lo identificado por el paciente en el formato de registro del estudio	Características físicas del individuo determinadas de acuerdo con el expediente clínico: Hombres= 1 Mujeres= 2	Cualitativa dicotómica
Edad	Acorde a la fecha de nacimiento registrada	Acorde a la fecha de nacimiento registrada	Cuantitativa Continua
Talla	Distancia entre la base de los pies y la parte más prominente de la cabeza con planos	Distancia entre la base de los pies y la parte más prominente de la cabeza con planos de Frank Furt	Cuantitativa Continua

	de Frank furt alineados.	alineados, mediante atropo flex. Evaluada mediante estadímetro	
Peso	Persona en posición erecta, con los miembros superiores a ambos lados del cuerpo, las palmas y dedos de las manos rectos y extendidos hacia abajo. Mediante bascula clínica	Medición por Báscula clínica SECA 769	Cuantitativa Continua
Hipertensión arterial sistémica	Se define como una PAS \geq 140 mmHg o una PA diastólica (PAD) \geq 90 mmHg medidas en consulta.	Acorde a ESC 2018	Cualitativa dicotómica
Insuficiencia Cardiaca crónica	Síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardiaco o una elevación de las presiones	Acorde a ESC 2016 diagnóstico y tratamiento de Insuficiencia Cardiaca	Cualitativa dicotómica

	intracardiacas en reposo o en estrés		
EPOC	Enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo debido a anomalías de las vías respiratorias y/o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos.	Se definió acorde a GOLD 2018	Cualitativa dicotómica
Diabetes tipo 2	Pérdida progresiva de la secreción de insulina generalmente acompañada de resistencia a la insulina (ADA 2018)	Definido por antecedentes en expediente clínico	Cualitativa dicotómica
Enfermedad Renal Crónica	Describe la pérdida gradual de la función renal.	Definido por antecedentes en expediente clínico	Cualitativa dicotómica
Fibrosis Pulmonar idiopática	Forma espontánea específica de aparición de neumonía intersticial fibrosante crónica limitada al pulmón con patrones característicos de Neumonía intersticial usual por tomografía o histología.	Diagnóstico definido por la clínica de enfermedades intersticiales difusas	Cualitativa dicotómica
Enfermedad pulmonar intersticial		Diagnóstico definido por la	Cualitativa dicotómica

secundaria a colagenopatía	Grupo de enfermedades pulmonares intersticiales con curso clínico variable que no se limitan a pulmón, y que están relacionada enfermedades autoinmunes	clínica de enfermedades intersticiales difusas	
Neumonitis por hipersensibilidad Fibrótica	Enfermedad pulmonar fibrótica que afecta el parénquima pulmonar y las vías respiratorias pequeñas. Por lo general, es el resultado de una reacción inmunomediada provocada por un antígeno inhalado manifiesto u oculto en individuos susceptibles.	Diagnóstico definido por la clínica de enfermedades intersticiales difusas	Cualitativa dicotómica
DLCO	Prueba para medir transferencia de gas por monóxido de carbono acorde a lineamientos de ERS/ATS 2015	Prueba para medir transferencia de gas por monóxido de carbono acorde a lineamientos de ERS/ATS 2015	Cuantitativa Continua
FVC	Es el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen (en ml) y se considera normal cuando es	Prueba para medir transferencia de gas por monóxido de carbono acorde a lineamientos de ERS/ATS 2015	Cuantitativa Continua

	mayor del 80% de su valor teórico		
FEV1	Es el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC.	Prueba para medir transferencia de gas por monóxido de carbono acorde a lineamientos de ERS/ATS 2015	Cuantitativa Continua
Variables dependientes			
Sarcopenia	Disminución de la masa y función muscular	Debe cumplir con: Dinapenia (Fuerza de mano < 16 kg en mujeres, 27 kg en hombres) Depleción muscular (<6 kg/m ² ASMM en mujeres y <7 kg/m ² ASMM en hombres)	Cualitativa dicotómica
Ángulo de Fase	Desfase entre voltaje e intensidad de corriente	Determinado por BIA	Cuantitativa Continua
El índice de masa muscular esquelética apendicular (ASMMI)		ASMMI (kg/m ²) = [-3,964 + (0,227*(Altura ² (cm)/Resistencia) + (0,095*Peso) + (1,384*Sexo) + (0,064*Reactancia) /Altura (m ²)]	Cuantitativa continua
Depleción muscular	Reducción de masa muscular por métodos clínicos	Hombres ASMMI < 7,0 kg/m ² , y en - Mujeres ASMMI < 6,0 kg/m ² .	Cualitativa dicotómica
Fuerza muscular	Cantidad de fuerza generada por contracción muscular.	Fuerza ejercida al apretar el dinamómetro. Se determina el promedio de 3 mediciones hechas al paciente. Expresada en kg	Cuantitativa continua

Dinapenia	Baja Cantidad de fuerza generada por contracción muscular	Hombres, fuerza de prensión manual < 27 kg, y < 16 kg en mujeres, fuerza de prensión manual < 16 kg).	Cualitativa dicotómica
Variable independiente			
Mortalidad	Cesación o término de la vida	Determinado por llamadas telefónicas y reporte de familiar o cuidador primario informal	Cualitativa dicotómica

9. MARCO TEÓRICO

9.1 Enfermedades pulmonares intersticiales.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPID) son un grupo heterogéneo de más de doscientas patologías respiratorias de curso y presentación clínica variable. Se les ha dividido en cuatro grupos: EPID de causa conocida como las enfermedades de tejido conectivo, por medicamento, ambientales, sarcoidosis; neumonías idiopáticas intersticiales y otras formas de EPID.

En México no contamos con un registro nacional de EPID, sin embargo, las estimaciones del primer consenso mexicano de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) estimó al menos 10 mil casos en México.¹

Por otro lado, los registros más recientes en Francia muestran una incidencia de EPID 19.4 casos por cada 100 mil habitantes por año. En este mismo estudio realizado por Boris Duchemann y Col., en 2016 se reportó la prevalencia de acuerdo con los grupos: sarcoidosis 42%; EPID de causa conocida 31; neumonías intersticiales idiopáticas 17%; y otras causas de EPID 3%. La FPI tiene una incidencia de 7-16 por 100 mil habitantes por año con una incidencia estimada de 14-43 por cada 100 mil habitantes/ año en EEUU. De la misma forma en Suecia se reportan incidencia y prevalencias coincidentes. Dentro del grupo de pacientes con EPID por exposición ambiental se encuentra la Neumonitis por hipersensibilidad, análisis basados en reclamos de seguros médicos realizados entre 2004 y 2013 han estimado una prevalencia de 1.67 a 2.71 por 100.000/ año en la población de EE. UU. En el documento para el diagnóstico de NH de ATS/JRS/ALAT 2020 menciona que representa entre diferentes estudios epidemiológicos entre el 2-47% del total de las EPID. ¹⁻⁴

Las EPID se presentan frecuentemente en enfermedades autoinmunes como miopatías, Esclerosis sistémica, Síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoides (AR),

Lupus Eritematoso Sistémico (LES), con una prevalencia de 40%, 30-40%, 40%, 10-20% y 1-15% respectivamente. Un estudio realizado en el sur de México encontró 40% de enfermedad autoinmune asociada a EPID. 19% correspondían a AR, LES 6% y Esclerosis sistémica 6% siendo las colangiopatías con mayor reporte en este estudio. Por otro lado, las estimaciones de la incidencia y prevalencia de este grupo de enfermedades pueden estar subestimada debido a la metodología de recolección de datos, considerando que el CIE10 no permite clasificar de forma adecuada estas entidades. ⁵⁻⁷

9.2 Mortalidad en EPID.

9.2.1 Fibrosis pulmonar idiopática.

En la fibrosis pulmonar idiopática se ha reportado una supervivencia a 5 años del 51 % de los pacientes, en México contamos con un registro publicado por Martínez Briseño y Col., en 2014, que reportó que las EPID han tenido un incremento considerable en la mortalidad. En un seguimiento durante 10 años se observó un incremento mayor en hombres, de 8 defunciones por 100,000 hombres (2000) a 13 muertes por 100,000 hombres (2010), también hubo un ascenso de 6 defunciones por 100,000 mujeres (2000) a 10 muertes por 100,000 mujeres, sin embargo no contamos con los datos sólo de FPI.⁸

En un estudio realizado en Italia, con un seguimiento de 2008-2020 del registro de certificados médicos del sistema regional de Véneto, con una mortalidad proporcional acumulada de 0.4%. La mortalidad por causa específica fue de 3.1 por 100,000/año en hombres y 1.3 por 100,000/año en mujeres. Se registró un 72% de exceso de mortalidad, relacionada a FPI en marzo y abril del 2020 (54 muertes observadas vs. 31 de las esperadas; mortalidad con un OR 1.72, con IC 95% 1.29-2.24, correspondiente a la primera ola de COVID-19. Dentro de otras causas de mortalidad en estos pacientes se encontraron Enfermedad isquémica cardíaca 6.6%, otras causas circulatorias 8.3%, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

3.9%, cáncer de pulmón 3.9%, y otras neoplasias 4.6%. Selman y Cols. 2016, describieron dos tipos de progresores: los lentos y los rápidos⁹. Los primeros con una mediana de supervivencia de 93 meses, mientras que, el segundo grupo mostró una mediana de supervivencia de 27 meses. Parece ser que, la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes está relacionada con progresión de la enfermedad y quizá no a comorbilidades demostrando que ésta es superior a las muertes por exacerbaciones.^{9,10}

Por otro lado, el estudio PROSPERO mostró una mortalidad 2 a 7 por 100000 habitantes por año en cinco regiones (Inglaterra y Gales, Australia, Canadá, España y EE. UU.) del 2000 al 2012. La mortalidad por edad para la FPI varió de 0.5 a 12 por 100000 habitantes por año en 22 países diferentes, siendo la más baja en Brasil, Croacia, República Checa, Lituania, Polonia y Rumania, y la más alta en Reino Unido. En este registro, los países que mostraron aumento de la mortalidad fueron: en Australia, Brasil, Bélgica, Canadá, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Italia (hombres ≥ 85 años únicamente), Lituania, Países Bajos, Polonia, Portugal, España, Suecia y Reino Unido. Así mismo, el estudio encontró que Austria (sólo hombres), Croacia (sólo hombres), Dinamarca, Rumanía (sólo mujeres) y EE.UU. (entre 2004 y 2017) mostraron tendencias de mortalidad decrecientes.¹¹

Antes del 2010, el rango de supervivencia acumulada, combinada 3 y 5 años fue 59.9 % (IC 95 %; 55.8–64.,1) y 44.1 % (IC 95 %; 39.9–48.3). Posteriormente aumentaron a 66.2 % (IC 95 % 62.9–69.5) y 49.3 % (IC 95 %; 42.7–55.9) en la década de 2010, respectivamente. Sin embargo, al excluir estudios donde se administraron antifibrosantes como tratamiento no se observó diferencia estadística en la supervivencia acumulada. Sin embargo, destaca que se emplearon los criterios previos al consenso de 2018 de ATS/ERS/ALAT/ JRS.¹²

Los predictores de mortalidad en FPI, son: la edad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico; prealbumina sérica menor a 2 g/l; Capacidad vital forzada (FVC)

de 50-90% del predicho; disminución de la cantidad de músculo; disminución del predicho de DLCO; reducción de la actividad física; etc. La cohorte de Selman et al., en 2007 identificó que los pacientes que consultaron poco después del inicio de los síntomas (6 meses, n = 26) mostraron una peor supervivencia en comparación con aquellos con 24 meses de síntomas (n = 88) o intermedios (7-23 meses, n = 53) (p, 0.001 y p = 0.045, respectivamente en dos tipos de pacientes. De esta forma describieron dos fenotipos de la enfermedad respecto a progresión, entre lentos (menos de 6 meses a la consulta) y rápidos (>24 meses). Ellos reportaron una mediana de supervivencia de 25 meses (IC 95 %; 10-38). En los progresores lentos, la mediana del tiempo de seguimiento diagnóstico fue de 17 meses desde el (IC95%: 13-22) y la de supervivencia fue de 32 meses. Los pacientes progresores rápidos contaban con mayor tabaquismo activo y previo que los lentos (IC 95%: 25-42). Por otro lado, en una evaluación al medio año, y 6 meses de seguimiento no se encontraron diferencias en FVC (Progresores rápidos: 60±17,2%; lentos progresores: 62.7±7.9%), de igual forma, este estudio no encontró diferencias en saturación de oxígeno en ejercicio y reposo entre ambos grupos. ^{13,9}

Así mismo, en la evaluación de función pulmonar se han documentado que cambios marginales, definidos como reducción de FVC a los 6 meses (5-10 %) se asocian con mayor riesgo de mortalidad. La FVC y la DLCO normalmente se han considerado relevantes cuando hay caídas superiores al 10 % y al 15 %, respectivamente al año. Eso muestra la importancia de la medición de la función respiratoria en pacientes incluso al medio año, por que el delta a 6 meses impacta en la mortalidad de los pacientes con FPI. Por otro lado, en el estudio de Du Bois y Cols., en 2011 probando un modelo de predicción de pronóstico se observó que una FVC menor a 50% del predicho y entre 51-65% se asociaron como factores independientes de mortalidad en pacientes con FPI. ^{14,15}

9.2.2 Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica.

En los pacientes con Neumonitis por hipersensibilidad (NH) se ha estudiado la mortalidad con diversas definiciones, antes del consenso de ATS/ JRS/ ALAT 2020 se definía como NH aguda, NH subaguda y NH crónica. Las formas fibróticas son compatibles con lo descrito en el anterior consenso mencionado con la definición de crónica. Una cohorte realizada por Wälscher et al 2020 con 211 pacientes y un seguimiento a 13.8 años, donde el CVF fue de $71 \% \pm 21$ del predicho y la DLCO fue del $44 \% \pm 14$ del valor del predicho, los pacientes con hipertensión pulmonar (HP) ($p = 0,002$); diabetes ($p = 0,002$;) y disfunción diastólica tuvieron menor supervivencia. La mediana de supervivencia fue de 15.2 meses. En el estudio realizado por Macaluso y Cols., en 2022, con seguimiento de 116 pacientes con diagnósticos de neumonitis por hipersensibilidad crónica se encontró una media de supervivencia de 4.8 años, ^{16,17}

En neumonitis por hipersensibilidad la cohorte Macaluso et al 2022 mostraron el impacto en la disminución al año en la función pulmonar sobre la mortalidad; una disminución de $\geq 5 \%$ en FVC ([HR]: 3.10, IC 95 %: 2.00–4.81, $p < 0.001$), FVC $\geq 10 \%$ (HR: 3.11, IC 95%: 1.94–4.99, $p < 0.001$) , DLCO $\geq 10\%$ (HR: 2.80, IC 95%: 1.78–4.42, $p < 0.001$) y DLCO $\geq 15\%$ (HR: 2.92, IC 95%: 1.18–4.72, $p < 0.001$) se asocian a mayor mortalidad. ¹⁷

En una cohorte prospectiva en Rusia, se estudió el impacto de variables (clínicas, ecocardiográficas y de pruebas de función respiratoria) en el pronóstico de mortalidad en un seguimiento de 2016 a 2020, el análisis de las curvas ROC para mortalidad mostraron: un área auricular $> 18 \text{ mm}^2$ AUC 0.684 (IC 95%; 0.562–0.805); mMRC ≥ 3 points (AUC 0.685 IC 95%; 0.597–0.772), $p = 0.0001$; desaturación $< 85\%$ al final de caminata de 6 minutos AUC 0.763 (IC 95%; 0.66–0.87; $p = 0.0001$) DLCO $< 55\%$ del predicho AUC 0.734 (IC 95%; 0.58–0.89; $p = 0.02$) ¹⁸

9.2.3. EPID-Asociada colagenopatías.

La mortalidad reportada en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales relacionada a patología autoinmune es variable, y es dependiente de la colagenopatía. Por ejemplo, el estudio de Brasil con EPID-Esclerosis sistémica de Oliviera y Cols., en 2022, reporta una mediana de supervivencia de 4.6 años \pm 3.7 años, 51.4% de las muertes en este estudio estuvieron relacionadas de forma directa a la enfermedad, 20.8% infecciones como causa de muerte, por malignidad no específica 4.2% y cardiovascular 5.6%. Dentro de las causas relacionadas a la Esclerosis sistémica, 33.3% correspondieron directamente a enfermedad intersticial pulmonar. En el seguimiento a 5, 10 y 15 años se observó una supervivencia de 87.9%, 81.5%, y 74.9%, respectivamente. De la misma forma existen varias cohortes donde reportan pronóstico en pacientes con AR-EPID, uno de los más antiguos, el de Bongartz y colaboradores reporta una mediana de supervivencia de 2.6 años, mostrando un peor pronóstico que pacientes sin afección intersticial. Por otro lado, el equipo de Hyldgaard y Cols., en 2017 del registro nacional Danes expuso una comparación de mortalidad al año del 13,9 % (IC del 95 %, 11,4 % a 16,7 %) en AR-EPI y 3,8 % (IC 95 %, 3,5 % a 4,2 %) en la AR sin EPI, la mortalidad a los 5 años fue del 39,0% (IC95%: 34,4% a 43,5%) y 18,2% (17,3% a 19,1%) y 10 años la mortalidad fue del 60,1% (IC95%: 52,9% a 66,5%) y del 34,5% (IC95%: 32,8% a 36,1%), respectivamente. ^{19,20}

Entre los pacientes con Esclerosis sistémica y enfermedad pulmonar intersticial, la duración de la enfermedad de menos de 4 años ($p < 0,001$), capacidad vital forzada < 80 % al inicio ($p = 0.017$) y presión arterial sistólica pulmonar ≥ 40 mm Hg en la ecocardiografía ($p < 0.001$) se asociaron con la mortalidad en el análisis multivariado en el estudio de Oliviera y Cols., en marzo 2022.

En una cohorte de 137 sujetos con AR-EPID; en la cual 108 tenían patrón de Neumonía intersticial usual en la Tomografía de alta resolución (AR-NIU) y 29 tenían Neumonía intersticial no específica en (AR-NINE). Aquellos con RA-UIP tuvieron

un tiempo de supervivencia más corto que aquellos con RA-NSIP ($p=0.02$). En un modelo que controló la edad, el sexo, el tabaquismo y el patrón de HRCT, se observó un % de capacidad vital forzada (FVC % pred) más bajo (HR 1,46; $p<0,0001$) y una disminución del 10 % en el % FVC predicha desde el inicio hasta cualquier momento durante seguimiento (HR 2.57; $p<0.0001$) se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de muerte. En consecuencia, en un meta análisis publicado en respiratory Reseach en 2021 mostraron que a mayor edad (HRs: 1.04, IC 95% 1.03-1.05), sexo masculino (HRs = 1,44, IC 95% 1,21-1,73), antecedentes de tabaquismo (HRs = 1,42, IC 95% 1,03-1,96), menor capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono (DLCO) % previsto (HR = 0,98, IC del 95 % 0,97–1,00), capacidad vital forzada (FVC) % previsto (HR = 0,99, IC del 95 % 0,98–1,00), índice fisiológico compuesto (CPI) (HR = 1,04, IC del 95 % 1,02–1,06), patrón de neumonía intersticial usual por TCAR (HR = 1,88, IC del 95 % 1,14–3,10 y RR = 1,90, IC del 95 % 1,50–2,39), presencia de enfisema (HR = 2,31, IC del 95 %: 1,58–3,39) y la exacerbación aguda de la EPID (HR = 2,70, IC del 95 %: 1,67–4,36) se asociaron con mayor mortalidad en la AR-EPI, mientras que el factor reumatoideo (FR) positivo no se asoció a más riesgo. ^{21–23}

9.3 Mecanismo para reducción de masa muscular y funcionalidad muscular.

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales en la fibrosis pulmonar idiopática se reduce la masa muscular: el tabaquismo puede generar deficiencia de vitamina D; los antifibrosantes Nintedanib y Pirfenidona pueden reducir 5% del peso corporal en el 20% de los pacientes, por ejemplo, se sabe que el principal efecto adverso visto en los ensayos clínicos de Nintedanib fue diarrea. En INPULSIS, el 44% de los casos de diarrea ocurrieron dentro del primer mes de tratamiento y el 67% dentro de los primeros tres meses. Por otro lado, Pirfenidona provoca diarrea (28,1 %), dispepsia (18,4 %) y vómitos (15,9 %). Estos eventos adversos limitan la absorción gastrointestinal y nutrientes esenciales para el desarrollo muscular; reducción de la actividad física por las condiciones clínicas de los pacientes general,

desacondicionamiento físico con el consecuente catabolismo y por tanto reducción de la masa muscular ²⁴

Se ha descrito que la hipoxia puede reducir la masa muscular en alpinistas, el tamaño de las fibras musculares y también en ratas expuestas crónicamente a altitud hipobárica simulada. Aunque no es la hipoxemia el mecanismo en todas las enfermedades pulmonares intersticiales, la hipoxia se conoce como un factor que induce disminución de la masa y fibras musculares tanto en modelos como en alpinistas. ²⁵

9.4 Sarcopenia y ángulo de fase en EPID.

Las variables de la composición corporal determinadas por BIA han sido estudiadas para valorar el estado nutricional y la mortalidad en distintas cardiovasculares, hepáticas, renales y pulmonares. El ángulo de fase se describe como una correlación entre la resistencia (R) y la reactancia (Xc). Ambas variables generadas por BIA crean el ángulo de fase (PA), cuyos grados varían dependiendo de la composición celular y volumen de agua de los tejidos, además de su membrana potencial. Los valores bajos de PA indican un Xc bajo y un R alto, mostrando reducción de la integridad celular (Por otro lado, los valores PA elevados presentan un Xc alto y un R bajo, lo cual es asociado a una mayor cantidad de membranas celulares intactas, sugiriendo un adecuado estado de salud. ²⁶⁻²⁸

En la cohorte de Machado y colaboradores se evaluó la composición corporal y la función pulmonar con capacidad al ejercicio, y mostraron que una cuarta parte de los pacientes con FPI con IMC normal a obeso; estos tuvieron un ángulo de fase anormalmente bajo. Los pacientes clasificados con ángulo de fase bajo, tuvieron peor función pulmonar, capacidad de ejercicio y calidad, de vida, sin encontrar que la cantidad de masa libre de grasa tuviera impacto en alguna de las variables previamente comentadas. Por lo que podríamos considerar que la evaluación del ángulo de fase debería explorarse como un predictor en esta y en otras enfermedades pulmonares intersticiales. ²⁹

Una revisión sistemática y un metanálisis mostraron una asociación constante entre la sarcopenia (definida por EWGSOP) y la mortalidad, con un riesgo de 3.59 (IC del 95 %: 2,96–4,27)³⁰ .

La prevalencia de Sarcopenia en EPID en un estudio japonés fue de 32%, acorde a los criterios de Grupo de Trabajo Asiático para Sarcopenia 2019 (AWGS 2019). Por otro lado, la prevalencia de Sarcopenia en pacientes con Esclerosis sistémica sin EPID con criterios de EWGSOP fue de 22.5%. En la cohorte de Fujita y Cols., en 2022 se encontró una prevalencia de 39%.³¹

Por consiguiente, se ha estudiado la relevancia de la Sarcopenia y la asociación de otras pruebas de función pulmonar, como la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y se ha visto que un recorrido de mayor de 370 metros se asocia de forma independiente a Sarcopenia OR 0,978 (IC del 95 % 0,964–0,992) $p = 0,002$. De la misma forma los pacientes con Sarcopenia en este estudio mostraron en el cuestionario de St George puntajes más altos en síntomas, impacto en actividades y en el total con 46.3 vs 24.4 puntos (sarcopenia vs no sarcopenia) Existen pocos estudios que evalúen el impacto de la Sarcopenia en la mortalidad de paciente EPID., en la cohorte Suzuki y colaboradores, encontraron que en un modelo multivariado, los valores de Masa muscular esquelética apendicular IMC, %FVC y % DLCO predichos se asociaron de forma independiente con la mortalidad en pacientes con FPI. De manera similar en un segundo modelo de ajuste multivariado, cuando se aplicaron los valores de corte óptimos, sólo los valores predichos de Masa muscular pectoral por tomografía, IMC y %FVC resultaron ser factores significativos de mortalidad con una media de supervivencia de 34 meses y la tasa de supervivencia a 5 años fue del 19,4 %; estos valores fueron similares para ambas cohortes.^{29,32–34}

Uno de los componentes de la Sarcopenia es la disminución de la fuerza muscular, cuando esta es medida con dinamometría y es baja se considera como dinapenia.



Se ha estudiado en relación a función pulmonar sin encontrar correlaciones claras, se ha descrito una prevalencia de 20.6-56.9 dependiendo de los criterios empleados para su diagnóstico. ²⁴



10. RESULTADOS

Un total de 97 pacientes con EPID fueron evaluados de los cuales 61.86 % fueron mujeres, los datos demográficos se muestran en la tabla 1 en la cual, se compararon los pacientes vivos y finados a 36 meses de seguimiento.

Tabla 1 Características demográficas de la población

Variable	Vivos N=68	Finados N=29	Valor De P
Hombres n (%)	24 (35.29)	13 (44.85)	0.37
Edad	62 ± 12.9	67±9.4	0.36
HAS n (%)	22 (32.3)	8 (27.59)	0.64
EPOC n (%)	6 (8.82)	0(0)	0.174
Diabetes Tipo 2 n (%)	14 (20.59)	5 (17.8)	0.76
ERC n (%)	2 (2.94)	2 (6.9)	0.58
FPI n (%)	20 (29.85)	12 (41.38)	
Epid sec a col n (%)	33 (49.2)	13 (44.8)	0.48
NHF n (%)	14 (20.9)	4 (13.79)	
Pruebas de función pulmonar			
Fev1 % Pred	64.59 ±24.08	69.9±24.96	0.36
Fvc % Pred	59.36 ±22.31	60±23.16	0.78
Dlco % Pred	55 ± 22.8	24 ±73.7	0.4
Composición corporal			
Fuerza Muscular Kg±Ds	22 ±7.64	18±6.86	0.04*
Ángulo De Fase °	5.6 ±1.2	4.9±1.1	0.007*
Masa Muscular Apendicular Kg/M2±Ds	6.69±0.95	6.35 ±0.95	0.12*
Dinapenia n (%)	21 (33.8)	14 (60.87)	0.02*
Sarcopenia Ewsop2			
Sarcopenia n (%)	12 (19.35)	9 (39.13)	0.06

IC 95% intervalo de confianza, HAS, Hipertensión Arterial Sistémica; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ERC, Enfermedad Renal Crónica; FPI, Fibrosis pulmonar idiopática; EPID sec a col, Enfermedad pulmonar intersticial secundaria por collagenopatías; NHF, Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica; FEV1 Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo, FVC, Capacidad Vital Forzada ;. DLCO, Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

La edad media de la población rondaba la sexta década de la vida, con respecto a las comorbilidades: HAS; EPOC, Diabetes tipo 2 y ERC, no se observaron diferencias en entre los grupos. La proporción de pacientes con cada tipo de EPID es igual entre los pacientes vivos y finados. Las FVC y DLCO no fueron diferentes entre los grupos.

Tabla 2 Riesgo proporcionales de mortalidad.

	Modelo Crudo		
	HR	IC (95%)	Valor de p
Edad, (años)	1.03	0.99 a 1.07	0.092
Hombre	1.43	0.66 a 3.06	0.355
Comorbilidades			
HAS, n	0.79	0.34 a 1.81	0.588
EPOC, n	1.59	0	1.00
Diabetes tipo 2, n	0.73	0.25 a 2.12	0.567
ERC	2.99	0.70 a 12.85	0.139
EPID	0.86	0.51 a 1.45	0.588
PFRS			
FEV1 L	0.97	0.50 a 1.86	0.936
FEV1, %	1.00	0.98 a 1.02	0.440
FVC, L	0.85	0.50 a 1.43	0.545
FVC, %	1.00	0.98 a 1.02	0.871
DLCO, %	1.00	0.99 a 1.01	0.209
Composición corporal			
Fuerza, kg	0.95	0.88 a 1.01	0.156
Ángulo de Fase, °	0.64	0.45 a 0.90	0.012*
Masa Muscular, kg/m ²	0.43	0.20 a 0.93	0.033*
Depleción muscular	1.43	0.65 a 3.13	0.366
Dinapenia	2.92	1.20 a 7.07	0.017*
Sarcopenia	2.16	0.87 a 5.38	0.096

IC 95% intervalo de confianza, HAS, Hipertensión Arterial Sistémica; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ERC, Enfermedad Renal Crónica, EPID, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; FEV1 Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo, FVC, Capacidad Vital Forzada ; DLCO, Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

Se observaron diferencias entre las variables de composición corporal entre ambos grupos: mayor fuerza muscular 18 ± 1.4 kg vs 21.9 ± 0.9 kg, $p < 0.02$; ángulo de fase $5.6^\circ \pm 1.2$ vs $4.9^\circ \pm 1.1$ $p < 0.004$; masa muscular apendicular $6.72 \text{ kg/m}^2 \pm 0.98$ vs $6.35 \text{ kg/m}^2 \pm 0.95$ $p < 0.04$ en los pacientes que sobrevivieron; por otra parte, en los pacientes que fallecieron hay mayor prevalencia de dinapenia 60.87% vs 33.8% $p < 0.02$. Por otro lado, otro la sarcopenia entre los pacientes vivos y fallecidos no fue estadísticamente significativa.

La tabla 2 se muestra un modelo de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad no ajustado, donde se observa que a mayor ángulo de fase existe una reducción en la mortalidad HR 0.64 (IC 95% 0.45-0.90), es decir un grado de ángulo de fase proporciona un efecto protector 36% contra mortalidad a 36 meses. Respecto a la masa muscular podemos observar un HR 0.43 (IC 95% 0.20- 0.93, $p = 0.033$), por cada kg/m^2 confiere una protección de 57% contra mortalidad. Por otro lado, la dinapenia mostró un HR 2.92 (IC 95% 1.20 - 7.07) siendo la única variable de composición corporal que mostró ser un factor pronóstico de mortalidad a 36 años. Una cantidad disminuida de musculo no mostró (depleción muscular calculada por BIA) impactar en el pronóstico de las EPID.

Otro de nuestros objetivos fue describir la asociación entre sarcopenia y mortalidad, en este modelo observamos una tendencia de aumento de riesgo, sin mostrar un impacto en la mortalidad de forma concreta a 36 meses.

Se realizó un modelo de regresión ajustado por edad, sexo, ERC, tipo EPID y DLCO, los resultados de este análisis se reportan en la tabla 3. Acorde a este modelo cada grado del ángulo de fase confiere un HR 0.60 (IC 95% 0.38 a 0.94, $p = 0.028$), proporcionando 40% protección independiente contra mortalidad a 36 meses. La masa muscular en este modelo no demostró influir en el pronóstico.

Tabla 3. Modelo de riesgos de mortalidad ajustada.

Variable	HR	IC (95%)	Valor de p
Fuerza, kg	0.93	0.86 a 1.00	0.074
Ángulo de Fase, °	0.60	0.38 a 0.94	0.028*
Masa Muscular, kg/m ²	0.48	0.19 a 1.24	0.135
Depleción muscular	1.33	0.50 a 3.55	0.560
Dinapenia	3.62	1.34 a 9.78	0.011*
Sarcopenia	2.51	0.89 a 7.82	0.11

IC 95% intervalo de confianza; * Valor de p <0.05.

En este modelo la dinapenia mostró ser la única variable de la composición corporal que confiere un aumento de riesgo de mortalidad independiente con un HR 3.62 (IC 95 1.34-9.78) a 36 meses. Como se describió en el modelo anterior, la sarcopenia también en este modelo mostró una tendencia de aumento del riesgo de mortalidad sin mostrar un riesgo relativo estadísticamente significativo para mortalidad a tres años.

11. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que cada grado de ángulo de fase protege contra mortalidad a 3 años de hasta 40%. En nuestra cohorte la media de ángulo de fase en paciente que fallecieron a 36 meses de seguimiento fue de 4.9°. El ángulo de fase, es un indicador de la calidad de la membrana celular y pronóstico de los pacientes. Este aspecto ha sido descrito en cohortes de pacientes con cirrosis hepática como en la de Belarmino y colaboradores quienes mostraron que sujetos con ángulo de fase menor a 4.9° tienen un HR 2.05 (IC95%; 1.11, 3.77, $p=0.021$) en un seguimiento de 18 meses, siendo un factor independiente de mortalidad. Por otro lado, De Blasio y colaboradores mostraron en una cohorte de 210 pacientes con EPOC con seguimiento de 2 años que tener un ángulo de fase menor a 4.1° confiere mayor riesgo de morir (HR: 9.00; 95% CI; 2.06-39.03 $p=.004$). En pacientes con cáncer de pulmón el ángulo de fase menor a 4.5° en análisis multivariados muestra un OR 1.25 (IC 95%; de 1.01 a 1.55) ^{27,35,36}

En pacientes con EPID el ángulo de fase impacta en la funcionalidad, como se ha descrito en el estudio Machado y colaboradores que mostró (en un modelo ajustado por edad, sexo y DLCO) que existe una diferencia clínicamente significativa en la caminata de paciente de 6 minutos entre pacientes con ángulo de fase normal vs bajo; y esta fue de -76,2 m (IC del 95%: -119,1 a -33,3 m; $p = 0,001$) ²⁹ Hasta el momento no contamos con estudios que correlacionen el ángulo de fase con otras pruebas de función pulmonar además del estudio previamente comentado en pacientes con EPID. Sin embargo, Berti y colaboradores estudiaron a 77 pacientes con EPOC e Hipertensión Pulmonar y describieron que no encontraron correlaciones entre valores espirométricos y de caminata, sin embargo, el ángulo de fase correlaciono con la edad de los pacientes, en su estudio la media de edad fue de 63 años y los participantes presentaron un ángulo de fase de 6.3 ± 0.8 . Hay que considerar que nuestra población tuvo ángulos de fase más bajos que los reportados en este estudio. ^{29,37}

Por otra parte, la dinapenia mostró ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en EPID tanto en el modelo crudo y también en el ajustado. La fuerza de mano es un indicador de la calidad de las fibras musculares, así como de la funcionalidad de los músculos, en diversas poblaciones se ha observado que la dinapenia es un indicador de la tolerancia al ejercicio, función pulmonar, calidad de vida y pronóstico. Hasta el momento sería el primer estudio que demuestra un aumento de existe un riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes. Actualmente se sabe que no está relacionado con la disminución de la masa muscular, pero si se relaciona a peor calidad de vida, mayor mortalidad y morbilidad. En el estudio de Bocchino y colaboradores mostró que no existe una correlación con la función pulmonar por pletismografía, gasometría o DLCO, así como severidad de la enfermedad medido por GAP.^{38,39}

Por otro lado, se ha mostrado que la dinapenia es un factor de riesgo de mortalidad independiente a la sarcopenia en paciente ancianos, en un estudio realizado en Brasil donde 10.8% de la población tenía un padecimiento pulmonar, la dinapenia tuvo un HR=2.04 (IC95%: 1.24–3.37).³⁹ siendo estos últimos datos concordantes con lo reportado en nuestro estudio, nosotros proponemos que algo más allá de la cantidad de masa muscular, la funcionalidad de la masa muscular tiene un impacto en la mortalidad, y esto puede explicarse por una limitación en las actividades del día a día, el posible uso de medicamentos que disminuye la fuerza muscular como los corticoesteroides o los antifibrosantes. Handa y colaboradores publicaron un estudio de 98 pacientes con FPI, NH y EPID secundaria a colagenopatías, y analizaron el efecto de los corticoesteroides en pacientes expuestos y no expuestos. Los pacientes expuestos presentaron una menor fuerza muscular 21 vs 26 $p=0.001$ de la misma forma se correlacionó inversamente con el número acumulado de corticosteroides administrados ($r = -0,40$, $P = 0,005$) y fue un predictor independiente de menor fuerza muscular.⁴⁰

De la misma forma, ya se han descrito datos de daño mitocondrial que se observan en pacientes con fibrosis pulmonar que pueden estar relacionados a daño en la



funcionalidad muscular. También se han descrito partículas proinflamatorias que pueden deteriorar morfológica y funcionalmente las fibras musculares. En este momento contamos con estudios en la literatura que muestre el impacto en la composición corporal medido por bioimpedancia eléctrica o dinamometría en pacientes con exacerbaciones o alteraciones mitocondriales ^{41,42}

12. LIMITACIONES

Es un estudio de un solo centro, lamentablemente no se consideraron en los registros iniciales el registro de uso de antifibrosantes, inmunosupresores e inmunomoduladores, tampoco realizamos un registro de exacerbaciones durante el seguimiento para este estudio. Sin embargo, se trata de un estudio de cohorte por lo cual se puede evaluar la causalidad.

13. CONCLUSIÓN

El ángulo de fase y la dinapenia son factores pronósticos de mortalidad independientes en pacientes con Enfermedades pulmonares Intersticiales.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Mejía, M. *et al.* www.medigraphic.org.mx Primer Consenso Mexicano sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Revisión Neumol Cir Torax Neumol Cir Torax Trab.* **75**, 32–51 (2016).
2. Ferrara, G. *et al.* Epidemiology of Pulmonary Fibrosis: A Cohort Study Using Healthcare Data in Sweden. *Pulm. Ther.* **5**, 55–68 (2019).
3. Caminati, A., Madotto, F., Cesana, G., Conti, S. & Harari, S. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: Pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur. Respir. Rev.* **24**, 436–444 (2015).
4. Duchemann, B. *et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* **50**, (2017).
5. Solomon, J. J. & Fischer, A. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease : A focused review. *J. Intensive Care Med.* **30**, 392–400 (2015).
6. Cortes-Telles, A. Panorama de la enfermedad pulmonar intersticial en el sureste de México. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* **59**, 55–64 (2021).
7. Raghu, G. *et al.* *Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 202 (2020).
8. Martínez-Briseño, D. *et al.* Tendencia de la mortalidad por enfermedades intersticiales en México, período 2000-2010. *Neumol. y Cir. Torax(Mexico)* **73**, 179–184 (2014).
9. Selman, M. *et al.* Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One* **2**, (2007).
10. Marcon, A., Schievano, E. & Fedeli, U. Mortality associated with idiopathic pulmonary fibrosis in northeastern Italy, 2008–2020: A multiple cause of death analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, (2021).
11. Zheng, Q. *et al.* Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* **8**, (2022).
12. Ley, B., Collard, H. R. & King, T. E. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 431–440 (2011).
13. Li, B. *et al.* Serum prealbumin is a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Respir. J.* **13**, 493–498 (2019).
14. Zappala, C. J. *et al.* Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* **35**, 830–835 (2010).

15. Du Bois, R. M. *et al.* Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 459–466 (2011).
16. Wälscher, J. *et al.* Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Res.* **21**, 1–7 (2020).
17. Macaluso, C. *et al.* Short-term lung function changes predict mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* **27**, 202–208 (2022).
18. Trushenko, N. V. *et al.* Predictors of Progression and Mortality in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Retrospective Analysis of Registry of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Life* **13**, (2023).
19. Hyldgaard, C. *et al.* A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1700–1706 (2017).
20. Akiyama, M. & Kaneko, Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun. Rev.* **21**, 103056 (2022).
21. De Oliveira Martins, L. V. *et al.* Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in Brazil: A Real-Life, Long-Term Follow-up Observational Study. *J. Clin. Rheumatol.* **28**, E532–E538 (2022).
22. Solomon, J. J. *et al.* Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* **47**, 588–596 (2016).
23. Qiu, M. *et al.* Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* **22**, 1–13 (2021).
24. Faverio, P. *et al.* Nutrition in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Critical issues analysis and future research directions. *Nutrients* **12**, 2–16 (2020).
25. McNair, B. D., Marcello, N. A., Smith, D. T., Schmitt, E. E. & Bruns, D. R. Changes in muscle mass and composition by exercise and hypoxia as assessed by dexta in mice. *Med.* **56**, 1–10 (2020).
26. Garlini, L. M. *et al.* Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* **73**, 495–508 (2019).
27. Belarmino, G. *et al.* Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J. Hepatol.* **9**, 401–408 (2017).
28. Stéphane Jouneau; Mallorie Kerjouan; Chloé Rousseau; Mathieu Lederlin; Llamas-Guttierez; Bertrand De Latour. What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-

- sectional study in a referral center. *Nutrition* **62**, 115–121 (2018).
29. Machado, F. V. C. *et al.* Relationship between body composition, exercise capacity and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir. Res.* **8**, 1–7 (2021).
 30. Cruz-Jentoft, A. J. & Sayer, A. A. Sarcopenia. *Lancet* **393**, 2636–2646 (2019).
 31. Fujita, K. *et al.* Frequency and impact on clinical outcomes of sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* **19**, 1–10 (2022).
 32. Siegert, E. *et al.* Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition* **55–56**, 51–55 (2018).
 33. Hanada, M. *et al.* A comparative study of the sarcopenia screening in older patients with interstitial lung disease. *BMC Pulm. Med.* **22**, 1–10 (2022).
 34. Suzuki, Y. *et al.* Cause of mortality and sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy. *Respirology* **26**, 171–179 (2021).
 35. de Blasio, F. *et al.* Raw Bioelectrical Impedance Analysis Variables Are Independent Predictors of Early All-Cause Mortality in Patients With COPD. *Chest* **155**, 1148–1157 (2019).
 36. Toso, S. *et al.* Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* **16**, 120–124 (2000).
 37. Zanella, P. B. *et al.* Phase Angle Evaluation of Lung Disease Patients and Its Relationship with Nutritional and Functional Parameters. *J. Am. Coll. Nutr.* **40**, 529–534 (2021).
 38. Bocchino, M. *et al.* Dynapenia is highly prevalent in older patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci. Rep.* **11**, 1–10 (2021).
 39. Alexandre, T. D. S., Duarte, Y. A. D. O., Santos, J. L. F., Wong, R. & Lebrao, M. L. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for mortality in the elderly. *J. Nutr. Health Aging* **18**, (2014).
 40. Hanada, M. *et al.* Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease. *Respirology* **21**, 1088–1093 (2016).
 41. Bueno, M. *et al.* PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *J. Clin. Invest.* **125**, 521–538 (2015).
 42. Collard, H. R. *et al.* Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of



idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* **299**,
1–27 (2010).

