



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA**

## **TÍTULO:**

**Mortalidad, funcionalidad y características epidemiológicas en una serie de casos de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática en un Hospital Nacional y Clínica Privada en Lima, Perú.**

*Mortality, functionality and epidemiological characteristics in a case series of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a National Hospital and Private Clinic in Lima, Peru.*

## **ALUMNAS:**

Daniela Yamunaqué Camperón  
Silvia Isabel Díaz García  
Rosa Cristina Velasquez Maguiña

## **ASESOR:**

Dr. Gonzalo Ernesto Gianella Malca

**2018**

## CONTENIDO

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Introducción .....	4
Material y Métodos.....	8
Resultados .....	12
Discusión .....	14
Conclusiones.....	19
Declaración de conflictos de interés.....	19
Referencias bibliográficas.....	19
Tablas, gráficos y figuras.....	21

## RESUMEN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad pulmonar más frecuente entre las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas. Es crónica, progresiva y de evolución variable e impredecible. **Objetivo:** Describir la mortalidad, funcionalidad y características epidemiológicas y clínicas de una serie de casos de pacientes con FPI. **Materiales y métodos:** Se reclutaron pacientes con diagnóstico de FPI de consulta externa de neumología de enero a octubre del 2016. Se siguieron a los pacientes durante 24 meses. Se recolectó la información de las historias clínicas y entrevistas. Se realizó una prueba de paso de 6 minutos (PP6M) al inicio y al final del estudio. El análisis fue descriptivo. Se utilizó el software Microsoft Excel. **Resultados:** Fueron estudiados 26 pacientes con FPI. La edad promedio fue de  $72.61 \pm 6.15$  años. El 73% fueron de sexo masculino. El 42.31% tuvieron antecedente de residencia en altura. El 30.77% tuvieron exposición a tabaco. El 34% refirió síntomas de Reflujo Gastro Esofágico (RGE). En la PP6M inicial realizada

a 19 pacientes, se obtuvo una distancia recorrida promedio de  $407 \pm 97.31$  metros con  $89.6 \pm 18.14\%$  del valor teórico. El 30% de los pacientes fallecieron durante el estudio. El tiempo promedio de enfermedad de los fallecidos fue de 53.63 meses (4 - 165). **Conclusiones:** El aporte del presente estudio es generar información local de la FPI. Se encontró similitud en algunas características con respecto a otras realidades. Se describieron características propias como migración, residencia en la altura, exposición a biomasa y tabaco que abren nuevas interrogantes de investigación. Además, se observó funcionalidad, clínica y mortalidad en el seguimiento.

**Palabras clave:** Fibrosis pulmonar idiopática, Mortalidad, Prueba de Paso de 6 Minutos. (Fuente: DeCs BIREME)

## **SUMMARY**

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent lung disease among idiopathic interstitial lung diseases. It is chronic, progressive and has variable and unpredictable evolution. **Objectives:** To describe the mortality, functionality and epidemiological and clinical characteristics of a case series of patients with IPF. **Material and Methods:** Outpatients with a diagnosis of IPF who attended pulmonology service were recruited from January to October 2016. The case series was followed for a 24 months period. The information was collected from clinical histories, interviews and 6-minute walk tests were done at the beginning and at the end of the study period. The analysis was descriptive. Microsoft Excel software was used. **Results:** Twenty-six patients with IPF were studied. The average age was  $72.61 \pm 6.15$  years. The 73% were male. 42.31% previous residence in altitude. 30.77% were exposed to tobacco. 34% reported GER symptoms. In the initial PP6M performed by 20 patients, an average distance of  $407 \pm 97.31$  meters was obtained with  $89.6 \pm 18.14\%$  of the theoretical value. 30% died during the study. The average length of disease of the deceased was 53.63 months (4 - 165). **Conclusions:** The contribution of the present study is to

generate local information about the FPI. Some characteristics were similar to other realities. Migration, residence in altitude, exposure to biomass and tobacco were described as local characteristics that open new research questions. In addition, functionality, clinical and mortality were observed in the follow-up period.

**Keywords:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Mortality, Walk Test. (Fuente: MeSH NLM)

## **INTRODUCCIÓN**

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial difusa, crónica y progresiva. La FPI es la más frecuente (50%-60%) entre las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas (1).

En Estados Unidos se ha descrito una prevalencia entre 14 a 42 casos por cada 100.000 habitantes. Lamentablemente, se carece de información epidemiológica adecuada en Latinoamérica. El grupo etario más afectado está entre la sexta y séptima década de la vida. El sexo masculino tiene predominancia sobre el sexo femenino (2:1) (2). En el Perú se desconoce la prevalencia, cual es el grupo es el más afectado y cuáles son las características epidemiológicas de esta enfermedad.

La historia natural de la FPI es variable e impredecible al momento del diagnóstico. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante algunos años, aunque la mayoría presenta una progresión lenta con deterioro clínico y funcional, otros pueden presentar una relativa estabilidad con episodios de exacerbaciones agudas, y una minoría, presentar una progresión más rápida. Se desconoce si las diferentes formas de historia natural representan fenotipos diferentes de la enfermedad (1). En general la supervivencia media a partir del diagnóstico es de 3 a 5 años (3).

El patrón histopatológico de la FPI es el de una neumonía intersticial usual (NIU), hallazgo que sin embargo no es exclusivo de FPI. Hoy en día para hacer el diagnóstico se utilizan una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y funcionales.

Entre los hallazgos clínicos se encuentra disnea crónica y progresiva, tos seca, y crepitantes tipo “velcro” subescapulares. Se deben descartar causas de neumonitis intersticial como, por ejemplo, las asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo o a exposiciones ocupacionales (1).

Dentro de los hallazgos radiológicos se describe un patrón con opacidades reticulares asociado a bronquiectasias por tracción y panal de abeja, de distribución basal y periférico. Puede haber infiltrado tipo vidrio esmerilado, pero de extensión menor que el reticulado (2)(3).

En los hallazgos funcionales, la FPI muestra un patrón restrictivo con disminución en la capacidad vital forzada (CVF) y capacidad pulmonar total (CPT). El índice volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) / capacidad vital forzada (CVF) es usualmente mayor a 80%. Existe también compromiso de la transferencia de gases observado mediante la disminución de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco) e hipoxemia de reposo, que se exacerba con el ejercicio. En etapas tempranas puede existir normoxemia en reposo con aparición de hipoxemia con el ejercicio.

La biopsia pulmonar, si bien es una herramienta importante que confirma el diagnóstico definitivo de FPI, ha dejado de ser absolutamente necesaria ya que puede presentar limitaciones en su realización (2).

La FPI está asociada a una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos, el gen MUC5B juega un rol muy importante. La hipótesis es que su exceso de producción altera la defensa de la mucosa del huésped, lo que resulta en daño al inhalar sustancias comunes del ambiente y con el tiempo poder desarrollar FPI (4). Existen potenciales factores de riesgo ambientales relacionados a FPI como exposición a polvo de metal o madera, actividades agrícolas y agentes microbianos, especialmente infecciones virales crónicas (Epstein barr), con resultados contradictorios y poca evidencia al respecto. Además, otro factor importante

es la exposición al tabaco, ya que ha sido asociada con un patrón espirométrico restrictivo y afectación parenquimatosa pulmonar (1)(5). Es importante destacar que el Perú mantiene una prevalencia global baja de uso actual de tabaco (21.5%) (6). En este sentido, estos factores externos son parte de las áreas cruciales para la investigación en FPI en el país (1).

El enfoque terapéutico de la FPI en la actualidad incluye una serie de medidas de soporte (fisioterapia, oxígeno) asociado a medidas de control de comorbilidades y prevención (vacunación contra influenza y neumococo). Si bien no existe un tratamiento curativo para FPI, en los últimos años se han realizado diversos estudios clínicos que han mostrado intervenciones terapéuticas que impresionan detener el deterioro de la función pulmonar. Nintedanib y pirfenidona son drogas prometedoras que se encuentran disponibles en nuestro país de manera limitada y con alto costo (7)(8). En casos de enfermedad avanzada el trasplante pulmonar sería la única alternativa para prolongar la sobrevida.

Para medir la funcionalidad, se utilizan pruebas como la espirometría, la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) y la prueba de paso de 6 minutos (PP6M)\* con oximetría de pulso. Estas pruebas evidencian la gravedad al momento del diagnóstico y tienen valor pronóstico y evolutivo, ya que permiten el monitoreo de la respuesta al tratamiento y ayudan a definir el momento de referencia para trasplante pulmonar. Dentro de estas pruebas, las más utilizadas son la CVF y la DLco, ya que una caída de la CVF del 10% y/o DLco del 15% en un período de 6 meses, son predictores de progresión acelerada de la enfermedad y de mortalidad temprana (2).

Con respecto a la supervivencia, se ha encontrado que esta es menor si hay una CVF < 50% del valor estándar o DLco < 50% al diagnóstico y una desaturación por debajo de 88% en ejercicio en

\*Conocida como Caminata de 6 minutos, se utilizó el nombre Prueba de Paso reconocido por la DeCS BIREME para descriptores en salud en español.

la prueba de PP6M. De ambos parámetros, se recomienda la CVF como parámetro de seguimiento cada 6 meses y se puede complementar con la prueba de PP6M (2).

El estado de la investigación sobre FPI en el Perú es bastante precario. Para este estudio, se realizó una búsqueda sistemática para conocer el estado actual de la FPI en las bases de datos más representativas y confiables del país; pero no se encontraron publicaciones actuales respecto al tema.

Para tener una idea del problema de la FPI, previo a este estudio se realizó una búsqueda\*\* en el registro HIS (Health Information System - herramienta informática que se utiliza en el Registro Diario de Atención en consulta externa) sobre enfermedades pulmonares degenerativas en el pabellón de neumología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el año 2014 registrados bajo la codificación CIE-10. Dado que la codificación mediante el CIE 10 no permite la identificación directa de la FPI (no tiene un código específico), se consultó a médicos del servicio sobre qué códigos utilizan en casos de diagnóstico de esta enfermedad. De esta consulta se evidenció que FPI se consigna bajo tres códigos: Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis (J84.1), otras enfermedades pulmonares intersticiales especificadas (J84.8), enfermedad pulmonar intersticial no especificada (J84.9) que para efectos del análisis de datos fueron agrupados como otras Enfermedades Pulmonares Intersticiales (OEPI). Además, se recolectó información del número de pacientes diagnosticados con enfermedades pulmonares crónicas no infecciosas, las cuales son prevalentes en nuestro medio. Estos fueron codificados bajo los diagnósticos de Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC J44.9), Secuela de TB respiratoria y de TB no especificada (B90.9); y Bronquiectasias (J47). De los 3680 pacientes

\*\*Investigación estadística descriptiva realizada en el Hospital Cayetano Heredia por las autoras. Esta investigación está en proceso de publicación en una revista.

atendidos en todo el pabellón, se obtuvo 293 pacientes atendidos con EPOC, 365 con OEPI, 238 con secuela de TB respiratoria y de TB no especificada y 597 con Bronquiectasias. La distribución de las edades de los pacientes con diagnóstico OEPI fue de 64 años, coincidente con lo publicado en la literatura médica sobre FPI (entre la sexta y séptima década de vida). De interés para nuestra investigación existió un mayor número de pacientes codificados con el diagnóstico de OEPI a comparación con la cantidad de pacientes que se codificaron como EPOC y como Secuela de TB, lo cual representa una carga de enfermedad importante si se compara con otras patologías pulmonares crónicas vistas frecuentemente en consulta externa.

El propósito del presente estudio es determinar la mortalidad, la funcionalidad, identificar factores epidemiológicos y clínicos en una serie de casos de pacientes con el diagnóstico de FPI en el Perú. Conocida la influencia de factores epidemiológicos en las enfermedades pulmonares y debido a la variada geografía que encontramos en nuestro país, es importante establecer si la enfermedad se encuentra influenciada por la procedencia de los individuos (altura, tiempo de residencia), lugar de residencia (exposición a leña o biomasa), presencia de enfermedad familiar, edad de inicio de enfermedad y duración de enfermedad.

#### **IV. MATERIALES Y MÉTODOS**

**Diseño y selección de pacientes:** Estudio descriptivo observacional de tipo serie de casos prospectiva de un grupo de pacientes con FPI. Se reclutaron pacientes que acudieron a consulta externa del pabellón de Neumología del Hospital Cayetano Heredia y de la clínica Ricardo Palma en Lima - Perú, durante los meses de enero a octubre del año 2016, catalogados con el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática. Cada paciente ingresó al estudio en una fecha diferente de enero a octubre del 2016. Se inició el seguimiento de pacientes desde la fecha de su ingreso al estudio hasta enero del 2018. Siendo los periodos de seguimiento por paciente variables. El rango de



periodos de seguimiento varía desde los 15 meses para los últimos pacientes que ingresaron al estudio hasta los 24 meses para los primeros.

a. Criterios de inclusión

Pacientes que presentan los criterios clínicos y radiológicos (neumonía intersticial usual definitiva) estándares para el diagnóstico de la enfermedad según ATS/ERS/JRS y ALAT vigentes. El criterio anatomopatológico no fue absolutamente necesario para el ingreso al estudio (1). Adicionalmente, el diagnóstico fue corroborado por un neumólogo experto. Se excluyeron causas secundarias de enfermedad intersticial en los 26 pacientes. Esta información se obtuvo mediante entrevista y revisión de las historias clínicas. Todos los pacientes que ingresaron al estudio confirmaron su participación mediante la firma del consentimiento informado el cual fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

b. Criterios de exclusión

Personas que en el transcurso del estudio decidan no participar más en él, presenten historia clínica concordante con causas secundarias de fibrosis pulmonar y/o que no sean accesibles para el seguimiento.

**Momentos del estudio:** El recojo de datos se realizó de manera directa y/o indirecta en tres momentos durante el estudio descritos a continuación.

Primer momento: Reunión presencial cuando el paciente ingresa al estudio. En este momento se aplicaron cuestionarios diseñados para descartar causas secundarias de la enfermedad y recolectar datos demográficos, características epidemiológicas y clínicas, tiempo de la enfermedad y comorbilidades respectivamente. Además, se realizó la evaluación de la funcionalidad con la escala NYHA y PP6M.

Segundo Momento: Llamada telefónica después de 6 meses del ingreso al estudio. Se realizó para mantener comunicación con el paciente, recolectar datos clínicos y de ser el caso datos de mortalidad.

Tercer momento: Segunda reunión presencial se realizó al finalizar el estudio en enero del 2018. Se recolectaron datos clínicos y de ser el caso datos de mortalidad. Además, se realizó control de la funcionalidad con escala NYHA y PP6M, siempre y cuando no hubiera contraindicaciones para realizar la prueba.

**Definición de variables:**

Sobrepeso y obesidad: según el peso y la talla al inicio del estudio (IMC). Este dato se midió en la primera reunión o en su defecto se tomó de la historia clínica. Antecedente de residencia en altura: antecedente de residencia a más de 2000 msnm por un tiempo mayor a 5 años. Exposición a biomasa: Exposición a humo de biomasa (combustión de leña o residuos orgánicos en habitación con poca ventilación) por un tiempo mínimo de 5 años. Exposición a tabaco: consumo de por lo menos 10 paquetes/año. Migrante: Participante que no ha nacido en Lima. Antecedente familiar de posible Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI): Cuando el paciente refiere presentar familiar de primer o segundo grado con diagnóstico de EPI (enfermedad referida por el paciente, no corroborado por los criterios diagnósticos vigentes). Uso de oxígeno: Participante con uso de oxígeno permanente domiciliario. Hospitalizaciones: Participantes con historia de hospitalizaciones relacionadas a la enfermedad. Síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE): Se establece si el paciente tiene síntomas de reflujo (pirosis y/o regurgitación ácida) (9). Pérdida de peso referido: Se establece según el participante refiera pérdida no intencional de más del 5% del peso corporal usual en seis meses. Causa referida de muerte: Causa de muerte referida por familiar no corroborada con certificado de defunción o historia

clínica. Tiempo de enfermedad: Tiempo desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento en el estudio o hasta el fallecimiento.

Pruebas de funcionalidad:

Prueba de paso de 6 minutos (PP6M): Se realizó según las instrucciones de las guías de la European Respiratory Society y American Thoracic Society (10). Se mide la máxima distancia recorrida en metros, saturación de oxígeno en reposo y al término de la prueba expresados en porcentajes (11). Se calculó el porcentaje del valor teórico para distancia recorrida predicha según la fórmula de regresión de Enright (12), la cual toma en cuenta el sexo, la edad, el peso y la talla.

Escala NYHA: Se preguntó al paciente acerca de la severidad de la disnea durante sus actividades diarias. Se clasificó en 4 escalas funcionales según las normas del NYHA. (13)

Espirometría: Se obtuvo la información de las historias clínicas. Se consideró como primera espirometría la realizada dentro de los 6 meses antes o después de la primera reunión presencial; y como segunda espirometría, la que se haya realizado de 1 a dos años posterior a la primera espirometría. Se recolectaron datos sobre la CVF, VEF1 e índice VEF1/CVF en mililitros y en porcentajes de los valores teóricos.

### **Análisis estadístico:**

Análisis principalmente descriptivo. Se describen las variables continuas mediante promedio y desviación estándar. Las variables categóricas se describen mediante porcentajes y valor absoluto. Para la gráfica de supervivencia se utilizó el análisis Kaplan Meier, para lo cual se emplearon los datos obtenidos desde el inicio del estudio hasta el final del periodo de seguimiento (24 meses). Se utilizó el software Microsoft Excel 2013 bajo licencia institucional.

## RESULTADOS

Se reclutaron 29 pacientes con diagnóstico de FPI al inicio del estudio (Figura 1). Se excluyeron 2 pacientes por haberse hallado que presentan enfermedad de tejido conectivo durante el periodo de seguimiento y 1 paciente por no completar los criterios para diagnóstico definitivo de FPI. Por lo que ingresan 26 pacientes al análisis de los cuales 24 son pacientes referidos de la clínica privada y 2 pacientes del hospital nacional. Los 26 pacientes cuentan con criterios clínicos y tomografía, sólo 4 pacientes cuentan con biopsia. Durante el periodo de seguimiento se perdieron 2 pacientes. Al final del estudio se completó el seguimiento a 24 pacientes, de los cuales 8 pacientes fallecieron. Las características basales de la muestra obtenida (n=26) se presentan en la Tabla 1. La edad promedio fue de  $72.61 \pm 6.15$  años y el 73% de las personas fueron de sexo masculino. El 42.31% presentó antecedente de residencia en altura. El 23.08% presentó exposición a humo de biomasa y el 30.7% a humo de tabaco. El 73% es población migrante hacia la ciudad de Lima. Con respecto al IMC, el 42.3% presentaba sobrepeso y el 11.2% obesidad.

Con relación a la historia de la enfermedad, la edad promedio de diagnóstico fue de  $69.15 \pm 5.72$  años. El 15.38% utilizaba oxígeno suplementario permanente al inicio del estudio. La media del tiempo de enfermedad de la serie fue de  $57.27 \pm 34.31$  meses, que incluye en cada paciente los tiempos desde el diagnóstico sumado a la duración del seguimiento. Estos tiempos de enfermedad se describen por intervalos en la Tabla 2.

El 30.7% de los pacientes presentaron hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad pulmonar. El 34.62% presentaron síntomas de RGE. El 46.15% de los pacientes usaron como tratamiento pirfenidona y el 23.08% n-acetilcisteína. El 34.62% presentó al menos un antecedente familiar de posible EPI. El 34.6% de pacientes refirieron pérdida de peso desde el momento de diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del estudio.

Con respecto a las características funcionales al inicio del estudio. El 23.08% de los pacientes refirió encontrarse en la escala I de la NYHA. El 34.62% en la escala II, y el 23.08% y 19.23% en las escalas III y IV respectivamente. Después de un periodo de 24 meses, la mayoría de los pacientes refirieron un empeoramiento de la disnea y se observó que sólo 11.5% se mantuvo en la escala I. El 26.9% se encontró en la escala II, seguido del 19.23% en la escala III y el 3.8% en la escala IV (Tabla 3).

En la Tabla 4 se describen los resultados de las espirometrías, tomando como valor representativo la CVF expresado en porcentaje. De los 9 pacientes que contaban con espirometrías control en un periodo de 1-2 años, se observó en 3 de ellos una caída entre 5-10% y en 2 de ellos una caída  $\geq 10\%$ . Por otro lado, se observó en 3 pacientes una mejora en la CVF  $\geq 5\%$ , de los cuales uno de ellos recibía n-acetilcisteína, el segundo pirfenidona y el tercero no recibía tratamiento. De los 8 pacientes fallecidos, 7 presentaban espirometrías al inicio del estudio, donde ya se evidenciaba una CVF menor de 70% (media de  $53.71\% \pm 14.47\%$ , 3 de ellos tuvieron una CVF menor de 50%).

Con respecto a la PP6M (Tabla 5), se realizó la prueba en 19 de los 26 pacientes al inicio del estudio, con una media de la distancia recorrida de  $407 \pm 97.31$  metros, lo que corresponde a un  $89.6 \pm 18.14\%$  de metros recorridos con respecto al valor teórico. Durante la primera PP6M, 3 pacientes disminuyeron su saturación inicial en  $\geq 5\%$  y dos pacientes tuvieron una saturación  $\leq 88\%$ . Al final del periodo de seguimiento, se realizó 9 PP6M controles, debido a que el resto de los pacientes presentaron condiciones médicas y/o personales incompatibles con la posibilidad de realizarla. En 2 de los 9 pacientes a los que se realizó la PP6M control, se evidenció una disminución de más de 100 metros en la distancia recorrida. Dos pacientes tuvieron un aumento de  $> 50\text{m}$  con respecto a su PP6M anterior, los cuales recibieron tratamiento con pirfenidona en algún momento de su enfermedad. Con respecto a la saturación de oxígeno durante la PP6M

control, 6 pacientes presentaron una disminución  $\geq 5\%$  con respecto a la saturación inicial de la prueba y 3 presentaron una saturación  $\leq 88\%$ , los cuales usaron pirfenidona en algún momento de su enfermedad.

Con 8 pacientes fallecidos la mortalidad fue de 30.77% (Tabla 6). Seis pacientes fallecidos fueron varones, los cuales presentaron un tiempo de enfermedad menor de 60 meses (5 años). Dos pacientes fueron mujeres las que presentaron un tiempo de enfermedad de 8 y 13 años respectivamente, siendo la segunda quien utilizaba n-acetilcisteína como tratamiento. El promedio del tiempo de enfermedad de los pacientes fallecidos fue de 53.63 meses (4 meses como mínimo y 165 máximo). Cuatro pacientes recibían pirfenidona, tres recibían n-acetilcisteína y uno de ellos no recibía ningún tratamiento. Dentro de las causas referidas de muerte, éstas fueron causas cardíacas e insuficiencia respiratoria principalmente.

Seis de los pacientes que fallecieron se encontraban en las escalas III y IV de NYHA al inicio del estudio. De ellos sólo un paciente (en escala III) pudo realizar la PP6M. El resto de los pacientes fallecidos se encontraba en la escala II y no presentaron impedimento de realizar la PP6M.

Se realizó el estimado de Kaplan Meier correspondiente al periodo de estudio. (Ver gráfico 1)

## **DISCUSIÓN**

La FPI ha sido poco estudiada en nuestro medio, pese a que, como se destacó anteriormente, pertenece a un grupo de enfermedades frecuentemente vistas a nivel ambulatorio. Este estudio es la única serie de casos que intenta una aproximación hacia las características de pacientes con esta enfermedad en el Perú, el cual es un país con variada geografía, baja prevalencia de tabaco y factores socioambientales que modulan enfermedades crónicas como la FPI.

La población estudiada tiene algunas características epidemiológicas observadas en la gran mayoría de trabajos publicados sobre FPI, como la edad de diagnóstico y el predominio de sexo

masculino. Dicho lo anterior algunas características son propias de nuestro país, donde grandes grupos viven a diferentes niveles de altura y hay una migración importante hacia ciudades como Lima. En nuestro estudio el 42.31% refirió un antecedente de residencia a más de 2000 msnm. En otras realidades se ha estudiado la altura, como factor asociado a mal pronóstico (14). Sin embargo, no se ha establecido una diferencia significativa en el curso de la enfermedad comparado con poblaciones que viven a nivel del mar. Consideramos que este aspecto amerita exploración en futuros estudios de la FPI.

Otro aspecto importante es la exposición a biomasa. Si bien el estudio se llevó a cabo en la ciudad de Lima, es conocido que en nuestro medio la mayoría de las personas que migran, lo hacen de regiones donde se acostumbra a usar biomasa como combustible. Se evidenció que casi la cuarta parte de pacientes describió un antecedente de exposición a uso de biomasa como combustible para cocinar principalmente. Este es un factor que se asocia al EPOC (15) y cáncer pulmonar (16). Sin embargo, no se ha definido su rol en la FPI. Consideramos este factor también un aspecto importante para futuros estudios de FPI en países con características similares al Perú.

Diferentes estudios mencionan la fuerte asociación del tabaquismo con FPI (1)(2)(17). En nuestro estudio se encontró un 30.77% de pacientes con exposición significativa a tabaco (más de 10 paquetes / año). Es conocido que el Perú es uno de los países con menor prevalencia de uso de tabaco de la región. El hallazgo de nuestro estudio es destacable pues es considerablemente mayor a lo descrito en la población general peruana (prevalencia de consumo actual de 21.5%) (6). Adicionalmente se debe destacar que esta diferencia debe ser más significativa, pues las estadísticas sobre tabaco usualmente se refieren a prevalencia de cualquier magnitud de uso y no consideran la cantidad de paquetes/año.

La RGE es otro de los factores de riesgo que ha sido asociado a la predisposición y progresión de la FPI (18). El 34% de nuestra población refirió síntomas actuales de RGE. Se encontraron resultados similares en la literatura, en donde hasta el 47% de los pacientes con FPI pueden presentar estos síntomas (19). Más aún, estudios que utilizaron monitoreo de pH y manometría esofágica han llegado a describir RGE hasta en el 87% del total de pacientes con FPI (19).

Otro punto importante que mencionar es el componente familiar de esta enfermedad, que según la literatura representan 5% las familias con FPI. En nuestro estudio el 34.6% de los pacientes mencionaron antecedente de posible EPI en familiares de 1° y 2° grado. Se destaca que la serie de casos incluyó a 2 hermanos. Sin embargo, con respecto a los familiares referidos por el resto de los pacientes, no se pudo corroborar el diagnóstico definitivo de FPI. Futuros estudios deberían confirmar este hallazgo, dando pie a la posibilidad de realizar en nuestro medio estudios genéticos y ver si estos son comparables con lo publicado en literatura médica. (17).

Con respecto a la historia natural de la enfermedad, en nuestra serie de pacientes se encontró que es variable e impredecible al momento del diagnóstico. El tiempo de vida promedio de los pacientes fallecidos desde el diagnóstico fue entre 4 a 5 años y la mayor mortalidad se dio en varones. Estos datos son similares con la literatura existente. En nuestro estudio se graficó también la gran variabilidad de la FPI. Por ejemplo, describimos un paciente con buenos resultados de funcionalidad y sin predictores de mortalidad que tuvo progresión acelerada y muerte a los 4 meses de enfermedad. El contraste fueron dos pacientes fallecidos de sexo femenino, con pobres resultados de funcionalidad inicial y predictores de mortalidad que tuvieron un tiempo de vida por encima de lo esperado, a pesar de no recibir tratamiento para FPI.

Con respecto a la causa referida de muerte, éstas fueron en su mayoría causas relacionadas a la enfermedad como insuficiencia respiratoria y enfermedad cardíaca. Cabe resaltar la limitación de



esta información ya que no se tuvo acceso a las actas de defunción por lo que no se pudo corroborar la causa de muerte.

La literatura refiere que la progresión de la enfermedad se manifiesta con aumento de los síntomas respiratorios (disnea) (17). En nuestro estudio, el número de pacientes que se encontraban en escala NYHA I disminuyó considerablemente a lo largo del estudio, presentando empeoramiento de síntomas durante el seguimiento. Cuatro de los pacientes fallecidos se encontraban en escala NYHA III y IV además de que ya presentaban uso permanente de oxígeno suplementario.

En referencia a las pruebas PP6M y espirometrías iniciales en los pacientes que fallecieron durante el estudio, éstos presentaron resultados variables con respecto a predictores de mortalidad, como una CVF < 70% en la espirometría inicial. Si bien ha sido descrito que, por ejemplo, una disminución  $\geq 10\%$  en la CVF en un tiempo de 24 semanas (6 meses), tiene casi 5 veces más riesgo de fallecer y los que presenten una disminución entre 5-10% en la CVF tienen más de 2 veces el riesgo de mortalidad (1). Nuestros hallazgos no fueron concluyentes en predecir un patrón o curso de la enfermedad al momento del diagnóstico, en parte por las limitaciones metodológicas y del tamaño del estudio.

En nuestro estudio se ha visto que la mayoría de los pacientes ha disminuido sus resultados de PP6M control, tal como se esperaba; sin embargo, hay pacientes que han mejorado en la prueba de PP6M y otros en la espirometría; esto se puede deber a un mejor control de sus comorbilidades o al uso de tratamiento para la enfermedad. Por ejemplo, uno de los pacientes que mejoró sus resultados de la PP6M y de la espirometría control, inició tratamiento con pirfenidona 4 meses previos a la realización de las pruebas. Además, este paciente al inicio del estudio presentó una saturación de 88% en la PP6M, según la literatura una saturación  $\leq 88\%$ , sirve como predictor de mortalidad (11), lo cual no sucedió en el paciente, todo lo contrario, se observó una mejora en sus

pruebas funcionales. Al término del estudio 2 pacientes presentaron al finalizar la prueba PP6M control, una saturación de oxígeno  $\leq 88\%$  por primera vez, ameritaría evaluar mortalidad en los próximos 12 meses. En otros pacientes se observaron resultados contradictorios entre ambas pruebas como una disminución de  $\geq 100$  metros en la distancia recorrida en la PP6M control y simultáneamente una mejora del CVF, esto se podría deber a errores técnicos en la realización de las pruebas o de la colaboración del paciente, entre otras causas.

Con respecto a los pacientes que recibieron pirfenidona, no se observó variación en la CVF o la PP6M que se esperarían según la literatura (8), esto podría deberse al reducido número de pacientes entre otros factores.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Es conocido que la subjetividad de la información obtenida mediante entrevista sobre los antecedentes depende de la memoria del paciente. No obstante, algunos datos se corroboraron con las historias clínicas como fuente de información.

Con respecto al diseño, lo consideramos válido ya que se trata de una enfermedad poco frecuente. Pero es importante destacar que la cantidad de participantes no fueron suficientes para hacer extrapolaciones en la población general. Consideramos que algunos de nuestros hallazgos deberían servir para un estudio de tipo caso control, con el objetivo de estudiar los factores asociados a la FPI en nuestro medio. Adicionalmente son necesarios estudios con mayor número de participantes para evaluar el rol de los test de funcionalidad como predictores del curso de la enfermedad y mortalidad.

## **CONCLUSIONES**

El principal aporte del presente estudio es generar información local de la FPI. Nuestros hallazgos sugieren importantes similitudes con la literatura médica en las características de pacientes locales con FPI con respecto a mortalidad, edad y predominancia en sexo masculino. Además, este estudio

presenta importantes características locales que abren interrogantes sobre el rol en la enfermedad: como migración, residencia en altura, exposición a biomasa y tabaco. Otro aporte del estudio es la descripción de la prueba de paso y la observación de los pacientes a lo largo de un periodo de tiempo importante en el cual se observó variación de funcionalidad, clínica y mortalidad a pesar de las limitaciones propias del diseño y tamaño de la muestra. Creemos que futuros estudios sobre FPI en el Perú deberían considerar estos hallazgos.

### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Nuestra investigación no presenta conflicto de intereses.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina, M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2013;49:343-53.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
3. Selman M, Undurraga A, y col. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Publicación de la Asociación Latinoamericana de Tórax, 2013. Disponible en:  
[https://www.alatorax.org/index.php?option=com\\_k2&id=89\\_fd0d6e53d90e9bbdfa50248e5603145b&lang=es&task=download&view=item](https://www.alatorax.org/index.php?option=com_k2&id=89_fd0d6e53d90e9bbdfa50248e5603145b&lang=es&task=download&view=item)
4. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med.2011; 364:1503-12.

5. Carroz KP, Sánchez JR, Prat JM. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Archivos de Bronconeumología. Dic 2010 1;46(12):646-51.
6. World Health Organization [Internet]. Copyright 2018. Prevalence of tobacco smoking: Situation by country. [Cited 2018 February 8]. Available from: <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
7. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2071-82
8. King TE Jr, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014; 370:2083-92.
9. Jacobson BC, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. New England Journal of Medicine. 2006 Jun 1;354(22):2340-8.
10. Holland AE, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J 2014; 44: 1428–1446.
11. Lederer DJ, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:659–664. Read More: [http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.2009-040GL#\\_i70](http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.2009-040GL#_i70)
12. Enright PL, Sherill DL. Reference equations for the six minute walk in healthy adults. AM J Respir Crit Care Med 1998;158:1384-1387.
13. McMurray JJ, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012: Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Aguda y Crónica 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología. Elaborada

en colaboración con la Asociación de Insuficiencia Cardíaca (ICA) de la ESC. Revista Española de Cardiología. 2012 Oct 1;65(10):938-e1.

14. González-García M, Chamorro J, Jaramillo Villegas C, Casas A, Maldonado Gómez D. Sobrevida de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática a la altura de Bogotá (2640 m). Acta Médica Colombiana. 2014;39(1).

15. Lopez M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease by biomass smoke exposure. Revista peruana de medicina experimental y salud pública. 2014 Mar;31(1):94-9.

16. Figueroa CG, et al. Humo de leña como factor de riesgo de cáncer pulmonar en población hospitalizada no fumadora. Neumol Cir Torax. 2012 Oct;71(4):325-32.

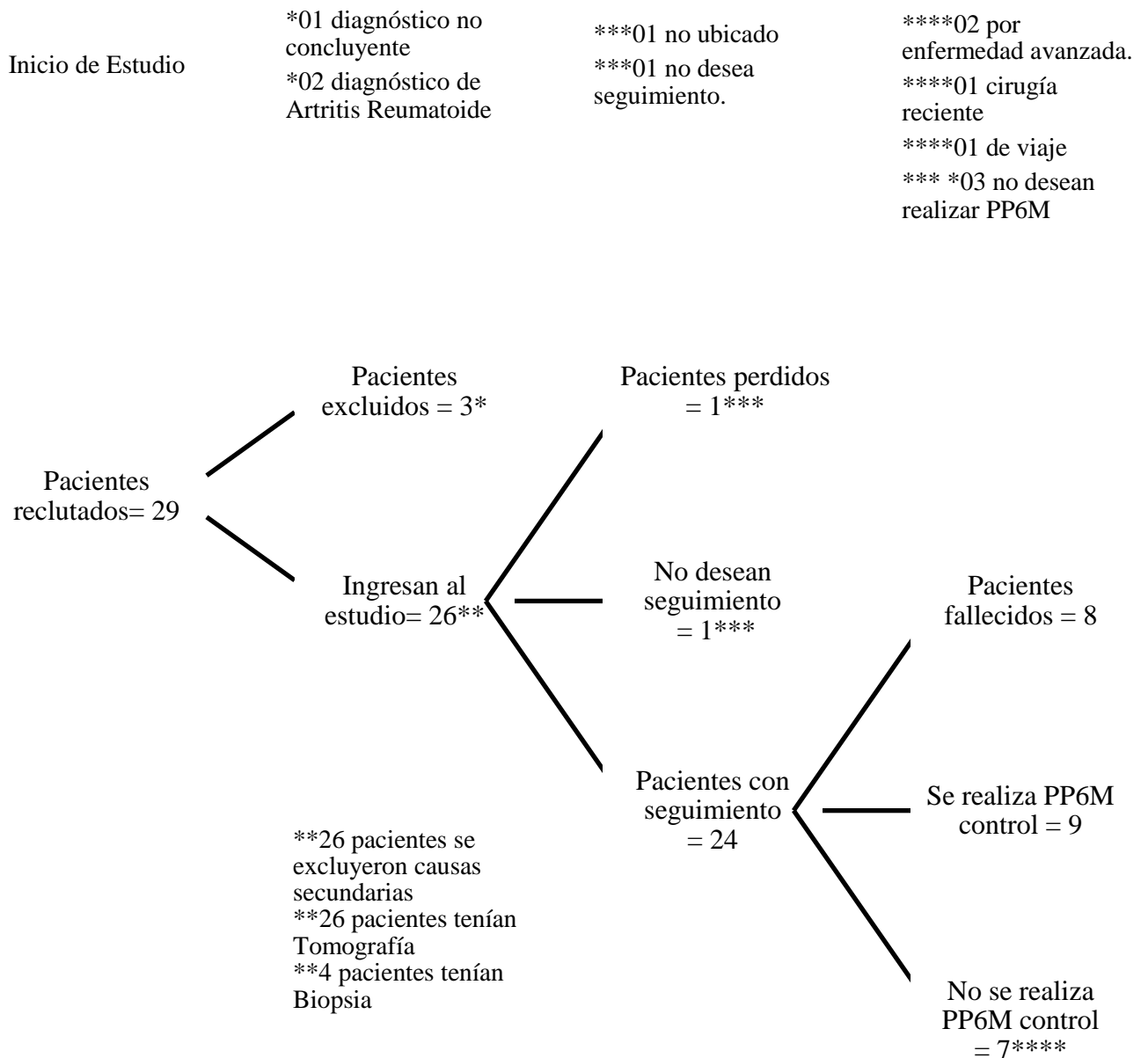
17. Undurraga Á. Fibrosis Pulmonar Idiopática. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015 May 1;26(3):292-301.

18. Minnis P, Henry K, Keane MP. Reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. QJM: An International Journal of Medicine. 2015 Aug 29;109(1):7-10.

19. Raghu G, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal. 2006 Jan 1;27(1):136-42.

## TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Figura 1.** Flujograma de pacientes al estudio



**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de una serie de casos de pacientes con FPI en un Hospital Nacional y Clínica Privada (2016)

<b>Sexo</b>	<b>Valor n=26</b>
<b>Femenino</b>	7 (27%)
<b>Masculino</b>	19 (73%)
<b>Edad</b>	72.61 ±6.15
<b>Sobrepeso</b>	11 (42.30%)
<b>Obesidad</b>	5 (11.23%)
<b>Antecedente de residencia en altura &gt; de 2000 msnm</b>	11 (42.30%)
<b>Exposición a Biomasa</b>	6 (23.08%)
<b>Exposición a Tabaco</b>	8 (30.77%)
<b>Migrante</b>	19 (73%)
<b>No migrante</b>	7 (27%)
<b>Edad de diagnóstico</b>	69.15 ±5.72
<b>Uso de oxígeno</b>	4 (15.38%)
<b>Tuvieron hospitalizaciones</b>	8 (30.77%)
<b>Síntomas de RGE</b>	9 (34.62%)
<b>Uso de Pirfenidona</b>	12 (46.15%)
<b>Uso de N-acetilcisteína</b>	6 (23.08%)
<b>Antecedente familiar de posible EPI</b>	9 (34.62%)
<b>NYHA</b>	
<b>I</b>	6 (23.08%)
<b>II</b>	9 (34.62%)
<b>III</b>	6 (23.08%)
<b>IV</b>	5 (19.23%)
<b>PP6M</b>	
<b>Distancia Recorrida (m)</b>	407 ±97.31
<b>% del valor teórico</b>	89.6 ±18.14
<b>Oximetría pulso inicial</b>	95.9 ±1.96
<b>Oximetría pulso final</b>	92.3 ±4.58

Valores expresados en valor absoluto y porcentajes para variables categóricas. Media y desviación estándar para variables continuas. Los datos de C6M se calcularon en base a 20 sujetos.

**Tabla 2.** Tiempo de enfermedad por intervalos de meses\*

Meses	# de pacientes
[0 - 12]	1
[13-24]	3
[25-36]	2
[37-48]	6
[49-60]	4
[61-72]	3
[73-84]	4
[85-96]	0
[97-108]	1
[>109]	2**

\*Tiempo desde el diagnóstico hasta final del periodo del estudio o fallecimiento según sea el caso.

\*\*Una paciente usaba N-acetilcisteína como tratamiento y la otra paciente no utilizaba tratamiento específico para la enfermedad.



**Tabla 3.** Comparación de Escala NYHA Basal y Final de la serie de casos

<b>Escala NYHA</b>	<b>BASAL*</b>	<b>FINAL*</b>
<b>I</b>	6 (23.08%)	3 (11.5%)
<b>II</b>	9 (34.62%)	7 (26.9%)
<b>III</b>	6 (23.08%)	5 (19.2%)
<b>IV</b>	5 (19.23%)	1 (3.8%)
<b>Fallecidos</b>		8 (30.8%)**
<b>Perdidos</b>		2 (7.7%)

Valores expresan cantidad de pacientes que refieren escala NYHA correspondiente y porcentaje del total n=26.

\*Basal: al inicio del estudio y Final: al término del periodo del estudio.

\*\*De los 8 pacientes fallecidos 3 presentaban NYHA III, otros 3 presentaban NYHA IV y 2 pacientes NYHA II.

---

**Tabla 4.** Comparación de valor teórico de CVF en las espirometrías inicial y control en el periodo de 1 a 2 años de la serie de casos

---

<b>Paciente</b>	<b>CVF inicial</b>	<b>CVF control</b>
<b>A</b>	54%	58%*
<b>B</b>	70%*	60%*
<b>C</b>	72%*	63%*
<b>D</b>	91%*	88%*
<b>E</b>	79%	90%*
<b>F</b>	115%**	120%
<b>G</b>	74%	96%
<b>H</b>	85%*	72%
<b>I</b>	47%	44%

---

Valores de CFV expresados en porcentajes del Valor teórico por paciente. \*Uso de pirfenidona.  
\*\*Uso de N-acetilcisteína.

**Tabla 5.** Comparación de la prueba funcional: Prueba de paso de 6 minutos (PP6M) al inicio con la realizada al final del periodo del estudio de la serie de casos

Paciente	PP6M inicial				PP6M final			
	Distancia recorrida	% Pred.	SaO <sub>2</sub> R (%)	SaO <sub>2</sub> F (%)	Distancia recorrida	% Pred.	SaO <sub>2</sub> R (%)	SaO <sub>2</sub> F (%)
1	375	81.83	98	96	255*	52.37	96	90
2	407*	84.56	97	93	393*	81.31	94	88
3	405*	97.81	97	92	405*	99.38	94	91
4	371*	72.57	94	77	360*	73.91	90	77
5	360*	87.24	92	89	494	115.5	95	82
6	393.4	83.13	95	88	465*	97.85	96	90
7	499	111.78	98	97	305	69.78	97	93
8	467.5*	98.01	96	92	480*	101.27	97	90
9	462*	98.98	93	93	420	92.02	98	95

Distancia recorrida expresada en metros. % Pred: Porcentajes del valor predicho calculado según fórmula de regresión de Enright. SaO<sub>2</sub> R: saturación de oxígeno en reposo. SaO<sub>2</sub> F: Saturación de oxígeno al final del test. Se realizaron PP6M a 19 pacientes al inicio del estudio, ya que 7 pacientes tuvieron contraindicaciones para la realización de la prueba. Al final del estudio sólo se realizaron PP6M control a 9 pacientes debido a que 3 pacientes fallecieron, 5 pacientes presentaban contraindicaciones para la realización de la prueba y 2 pacientes se perdieron. \*Paciente se encuentra tomando pirfenidona al momento de la prueba.

**Tabla 6.** Características de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento de la serie de casos **N=8**

<b>Sexo</b>	
<b>Femenino</b>	2 (25%)
<b>Masculino</b>	6 (75%)
<b>Según tiempo de enfermedad</b>	
<b>&lt;3 años</b>	3 (37.5%)
<b>3 a 5 años</b>	3 (37.5%)
<b>&gt;5 años</b>	2 (25%)
<b>Tiempo de enfermedad</b>	53.63 meses (4 min-165 máx)*
<b>Uso de medicación</b>	
<b>Pirfenidona</b>	4 (50%)
<b>N-Acetilcisteína</b>	3 (37.5%)
<b>Causa referida de muerte</b>	
<b>Causa cardiaca</b>	3 (37.5%)
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	4 (50%)
<b>Distrofia muscular</b>	1 (12.5%)

Valores expresan cantidad de pacientes y porcentajes del total.

\*Tiempo de vida después del diagnóstico de FPI expresado en promedio y valores mínimo y máximo entre paréntesis.

**Gráfico 1. Kaplan Meier del periodo del estudio**

