

TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Causas de mortalidad en enfermedad pulmonar intersticial  
difusa

Autor:

Carmen María Muñoz Martínez

Director:

Dr. José Antonio Ros Lucas

Murcia, mayo de 2023







TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Causas de mortalidad en enfermedad pulmonar intersticial  
difusa

Autor:

Carmen María Muñoz Martínez

Director:

Dr. José Antonio Ros Lucas

Murcia, mayo de 2023



## TRABAJO FIN DE GRADO



## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Muñoz Martínez	Nombre: Carmen María
DNI: 48616158T	Grado: Medicina
Facultad: Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)	
Título del trabajo: Causas de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa.	

El Dr. José Antonio Ros Lucas tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 22 de Mayo de 2023

Fdo.:





## **AGRADECIMIENTOS**

*En primer lugar, agradecer a mi tutor, el Dr. José Antonio Ros Lucas, que con su apoyo, orientación y conocimientos ha hecho posible la realización de este trabajo.*

*A la Universidad Católica de Murcia, por darme la oportunidad de poder formarme en esta esta gran profesión.*

*Agradecer a mi familia, por acompañarme en estos seis años de carrera, apoyarme y animarme durante todo el recorrido. Gracias por permitirme poder estudiar la profesión que tanto deseaba.*

*Por último, agradecer a mis amigos por permanecer siempre a mi lado y ayudarme cuando lo necesitaba.*



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	13
<b>ABSTRACT</b> .....	15
<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS</b> .....	17
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	19
1.1. Objetivos: .....	21
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	23
2.1. Metodología .....	23
2.2. Estadística.....	25
<b>3. RESULTADOS</b> .....	27
3.2. Características de los pacientes .....	27
3.3. Causas de mortalidad .....	27
3.4. Función pulmonar .....	28
3.5. Comorbilidades .....	28
3.6. Tratamientos .....	29
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	31
4.1. Causas de mortalidad .....	31
4.2. Infección por SARS-CoV2 y mortalidad en pacientes con fibrosis pulmonar .....	33
4.3. ¿Cómo afecta la comorbilidad a la mortalidad? .....	33
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	37
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	39
<b>7. TABLAS Y FIGURAS</b> .....	43
<b>8. ANEXOS</b> .....	49



## RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), en concreto la fibrosis idiopática y la fibrosis pulmonar progresiva, son un grupo de enfermedades que presentan muchas comorbilidades y mortalidad, a pesar de disponer de nuevos tratamientos, el manejo es complejo debido a las comorbilidades y complicaciones asociadas.

**Objetivos:** Conocer las causas de mortalidad más frecuentes en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y fibrosis pulmonar progresiva (FPP), así como los factores que se relacionan con mayor riesgo de mortalidad.

**Material y Métodos:** Mediante un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo se estudian las causas y factores que se relacionan con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de FPI y FPP, en seguimiento en una consulta monográfica de EPID desde octubre del 2011.

**Resultados:** Se estudiaron 67 pacientes, con un seguimiento medio de 3,8 años en la consulta. El 73,1% fueron hombres y la edad media fue de  $66,05 \pm 8,5$  años. Fallecieron 23 pacientes y la causa de mortalidad más frecuente fueron las exacerbaciones (56,5%), principalmente las exacerbaciones de causa infecciosa. Los pacientes fallecidos presentaban mayor edad al diagnóstico ( $64,14 \pm 8,23$  vs  $69,7 \pm 7,9$ ;  $p: 0,010$ ). Entre los factores que se relacionan con mayor mortalidad fueron, la edad al diagnóstico ( $p: 0,010$ ) la presencia de cardiopatía isquémica ( $p: 0,022$ ) o insuficiencia renal ( $p: 0,034$ ) al diagnóstico, el desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) ( $p: 0,003$ ) y la caída de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) de al menos un 10% ( $p: 0,007$ ). No encontramos diferencias en cuanto al tratamiento farmacológico, si en cuanto la necesidad en los fallecidos de oxigenoterapia y de cuidados paliativos.

**Conclusiones:** Las exacerbaciones agudas son la causa más frecuente de mortalidad. La presencia de mayor comorbilidad al diagnóstico, y el desarrollo de hipertensión pulmonar, con una mayor caída de la DLCO en la evolución constituyen los principales factores de riesgo de mortalidad.

**Palabras clave/Descriptor:** fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, comorbilidad, mortalidad, hipertensión pulmonar.



## **ABSTRACT**

**Introduction:** Diffuse interstitial lung diseases, specifically idiopathic fibrosis and progressive pulmonary fibrosis, are a group of diseases that present many comorbidities and mortality, despite having new treatments, management is complex due to comorbidities. and associated complications.

**Objectives:** To know the most frequent causes of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF), as well as the factors associated with a higher risk of mortality.

**Material and Methods:** Through an observational, retrospective and descriptive study, the causes and factors that are related to an increase in mortality in 67 patients diagnosed with IPF and PPF are studied.

**Results:** We studied 67 patients, with a mean follow-up of 3.8 years in the clinic. 73.1% were male and the mean age was  $66.05 \pm 8.5$  years. 23 patients died and the most frequent cause of mortality was exacerbations (56.5%), mainly exacerbations of an infectious cause. We also found cases of lung cancer, other causes, and up to 13% were unknown. Moreover, factors associated with higher mortality included age at diagnosis ( $p: 0.010$ ), presence of ischemic heart disease ( $p: 0.022$ ), renal insufficiency ( $p: 0.034$ ) at diagnosis, development of pulmonary hypertension (PHT) ( $p:0.003$ ) and decline in carbon monoxide diffusion (DLCO) of at least 10% ( $p:0.007$ ). We did not find differences in terms of pharmacological treatment however, significant differences in the need of oxygen therapy and palliative care were found.

**Conclusions:** Acute exacerbations are the most frequent cause of mortality. The presence of greater comorbidity at diagnosis, and the development of pulmonary hypertension, with a greater drop in DLCO during evolution, constitute the main risk factors for mortality.

**Keywords/Descriptors:** pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, comorbidity, mortality, pulmonary hypertension.



## **SIGLAS Y ABREVIATURAS**

- EPI: enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- FPI: fibrosis pulmonar idiopática.
- FPP: fibrosis pulmonar progresiva.
- NIU: neumonía intersticial usual.
- HTP: hipertensión pulmonar.
- HTA: hipertensión arterial.
- DM: diabetes Mellitus.
- FVC: capacidad vital forzada.
- FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
- DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono.
- KCO: coeficiente de transferencia.
- TLCO: factor de transferencia.



## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo de afecciones que presentan manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que se encuentran afectadas de forma principal las estructuras alveolointersticiales<sup>1</sup>.

En relación con su etiología, las EPID se clasifican en tres grandes grupos: neumonías intersticiales idiopáticas, entre las cuales la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)<sup>2</sup>. En el segundo grupo, encontramos EPID de causa conocida o asociada con entidades clínicas concretas y en el último grupo encontramos las EPID primarias o asociadas a entidades clínicas no bien definidas<sup>3</sup>.

Las EPID están asociadas con una morbilidad y mortalidad sustanciales, y la FPI es la más frecuente y letal dentro de este grupo<sup>1,4</sup>.

La FPI se ha definido como una forma específica de EPI con el patrón radiológico y/o histológico de la neumonía intersticial usual (NIU) en ausencia de factores ambientales atribuidos, enfermedad del tejido conectivo asociada y otras causas conocidas de EPI. La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica progresiva, el paciente típico es aquel con más de 60 años, con un patrón sintomático o asintomático inexplicado de fibrosis pulmonar bilateral y crepitantes inspiratorios bibasales, a menudo presentan antecedentes de tabaquismo. La incidencia global estimada de FPI varía de 1 a 13 por 100 000 personas, y la prevalencia de 3 a 45 por 100 000. El diagnóstico se establece cuando se realiza un TACAR mostrando un patrón de NIU definido o probable (Un patrón NIU se define por la presencia de un patrón de fibrosis subpleural y basal predominante, de distribución heterogénea)<sup>5</sup>.

La FPI se considera una enfermedad de causa desconocida, múltiples factores genéticos y ambientales contribuyen a su patogenia. Presenta alta prevalencia de comorbilidades asociadas como, el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares, enfisema pulmonar, exacerbación aguda, hipertensión pulmonar, apnea obstructiva del sueño, depresión y ansiedad. Algunas de estas comorbilidades se presentan por tener factores de riesgo compartidos (tabaquismo, edad avanzada, factores genéticos)<sup>5</sup>.

Además de la FPI, otras EPID pueden desarrollar un fenotipo fibrosante progresivo con una función pulmonar en declive, empeorando los síntomas, la calidad de vida y llevando a una mortalidad temprana<sup>6</sup>.

En la fibrosis pulmonar progresiva (FPP) el paciente tiene una EPID de etiología conocida o desconocida distinta de la FPI con evidencia radiológica de fibrosis pulmonar establecida y progresan a pesar del tratamiento específico<sup>7</sup>.

Las patologías que con más frecuencia pueden convertirse en FPP son: neumonía intersticial no específica, fibroelastosis pleuroparenquimatosa, neumonía organizada fibrosante, neumonía intersticial descamativa, EPID asociadas a conectivopatías, neumonitis por hipersensibilidad, EPI ocupacional, histiocitosis de células de Langerhans, sarcaïdosis e inclasificable<sup>7</sup>.

Tanto en la FPI como en la FPP, el trasplante de pulmón es la única terapia capaz de aumentar la esperanza de vida de forma significativa en el paciente candidato, pues es la única terapia curativa. En los últimos años se ha incluido el tratamiento con antifibróticos (nintedanib o pirfenidona) que han demostrado enlentecer la progresión de la enfermedad y disminuyen las exacerbaciones, tanto en FPI como en FPP. En los pacientes con FPP, se añade el antifibrótico nintedanib, al tratamiento habitual de estas EPID, en la que se puede incluir inmunosupresores como el micofenolato, la azatioprina, el metotrexato, el abatacept o el rituximab. En FPI el tratamiento de base son los antifibróticos<sup>8-11</sup>.

Intervenciones que se deben considerar para todos los pacientes con enfermedad progresiva se incluyen el uso de oxígeno suplementario, la rehabilitación pulmonar, el control del peso y la nutrición. Se ha demostrado que la participación de los cuidados paliativos es beneficiosa para aliviar la carga de síntomas de los pacientes y cuidadores (principalmente para el tratamiento de la disnea)<sup>5</sup>.

A pesar de disponer de nuevos tratamientos que ha dado nuevas esperanzas a estos pacientes, no debemos olvidar que dichos tratamientos no son curativos y el manejo real de esta enfermedad es complejo ya que está influido por numerosas comorbilidades y complicaciones asociadas cuya presencia dificultan la calidad de vida de los pacientes, pueden acelerar la progresión de la enfermedad y en muchas ocasiones incluso interfieren en la supervivencia. Cada vez hay más

pruebas de que el diagnóstico y el tratamiento temprano de las comorbilidades son tan importantes como el tratamiento de la propia fibrosis pulmonar<sup>12</sup>.

Por todo ello, en este estudio se pretenden evaluar las principales causas de mortalidad en FPI y FPP en época de uso de los antifibróticos, pues no se encuentran muchos estudios que investiguen las mismas en este periodo.

### **1.1. Objetivos:**

#### Objetivo principal:

Identificar las principales causas de mortalidad en pacientes con diagnóstico FPI y FPP, en la época antifibrótica.

#### Los objetivos secundarios son:

- Identificar las comorbilidades asociadas a FPI y FPP que disminuyen la supervivencia en estos pacientes.
- Observar si existen datos de función pulmonar que estén asociados a un aumento de la mortalidad en dichos pacientes.



## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. Metodología

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. La población de estudio son todos los pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar progresiva en seguimiento en la consulta monográfica de EPID desde 24 de octubre de 2011 hasta 22 de febrero de 2023 y que lleven al menos un año de seguimiento. Lo que constituye época de tratamiento antifibróticos.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con diagnóstico de FPP que sigan los criterios de la American Thoracic Society<sup>7</sup>:
  1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios.
  2. Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad (cualquiera de las siguientes):
    - a. Disminución absoluta de la CVF (Capacidad vital forzada) >5 %.
    - b. Disminución absoluta de la DLCO (corregida por hemoglobina) >10 %.
  3. Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad.
- Pacientes con diagnóstico de FPI.
- Posibilidad de acceso a la historia clínica completa de los pacientes, así como a las pruebas de función pulmonar e informes de ingreso al hospital.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes diagnosticados de EPID que no lleven un seguimiento cronológico superior a 1 año.

Los datos han sido obtenidos realizando una búsqueda en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de EPID con fibrosis y con seguimiento entre 24 de octubre de 2011 hasta 22 febrero de 2023 en el servicio de neumología (consulta monográfica de EPID).

El trabajo ha sido evaluado y aprobado por el comité de ética del hospital.

VARIABLES ESTUDIADAS:

Se pretende estudiar las causas y los factores de mortalidad en pacientes con fibrosis pulmonar, por ello, se han recogido datos de pruebas de función pulmonar al diagnóstico y en las últimas pruebas que se tengan en consulta para poder valorar la capacidad respiratoria de los pacientes. Así como datos de comorbilidades. Las variables utilizadas fueron las siguientes:

- Pruebas de función respiratoria:
  - FVC (% y ml): la capacidad vital forzada, es una medida del volumen pulmonar total de aire que puede exhalarse. Se le pide al paciente que exhale con un esfuerzo máximo tras una inspiración completa<sup>13</sup>.
  - FEV1(% y ml): el volumen espiratorio máximo en el primer segundo, es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada, tras haber realizado una inspiración máxima<sup>13</sup>.
  - FEV1/FVC: el FEV1 corresponde al 80% de la FVC en las personas sanas. El cociente FEV1/FVC sirve para medir con exactitud la limitación de las vías respiratorias y nos permite diferenciar entre las neumoopatías obstructivas y restrictivas<sup>13</sup>.
  - DLCO O TLCO: la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono/ factor de transferencia es la cantidad total de CO transferida por el pulmón por minuto, corregida para el gradiente de concentración de CO a través de la membrana alveolo-capilar<sup>13</sup>.
  - KCO: el coeficiente de transferencia es la transferencia del gas por unidad de volumen pulmonar. Se calcula dividiendo el TLCO por volumen pulmonar total durante la apnea<sup>13</sup>.
- Caída de la FVC(ml), caída FEV1(ml) caída de la DLCO y caída de la KCO.
- Comorbilidades: Se tuvieron en cuenta las comorbilidades más frecuentes asociadas a las EPID:

- Apnea obstructiva del sueño al diagnóstico.
  - Hipertensión arterial: con tratamiento para la misma.
  - Diabetes Mellitus: todos los pacientes que presentaban Diabetes Mellitus eran de tipo II.
  - Cardiopatía isquémica al diagnóstico.
  - Insuficiencia renal al diagnóstico.
  - Patología tumoral: los pacientes en el estudio con patología tumoral presentaban cáncer de pulmón (carcinoma microcítico, adenocarcinoma y carcinoma epidermoide).
  - Hipertensión pulmonar durante el seguimiento.
- Fumador activo, exfumador y número de paquetes al año, este se calcula con la siguiente fórmula: (número de cigarrillos fumados al día) × (número de años de consumo) /20.
  - Tratamientos: uso de antifibróticos: nintedanib o pirfenidona junto con la fecha de inicio del antifibrótico, inmunosupresores, corticoides, oxígeno y tratamiento paliativo.
  - Mortalidad / No mortalidad y causas de mortalidad.

Con el fin de obtener una mejor representación gráfica y comprensión de las variables estudiadas, se han diseñado diversos diagramas sectoriales y diagramas de barras con la plataforma Microsoft® Excel.

Finalmente, los resultados obtenidos se han comparado y discutido con otros artículos presentes en la literatura científica, obtenidos de la base de datos PubMed.

## **2.2. Estadística**

Se realizó el estudio estadístico con el programa SPSS 21. Se realizaron las comparaciones de las medias con la t de Student en aquellas variables que mostrasen una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov y Sapiro-Wilk), en caso contrario se realizaron por pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney). Las variables dicotómicas se compararon con las tablas de contingencia usando de

estadístico la  $\chi^2$  de Pearson y la razón de verosimilitud. Para comparar factores asociados a la mortalidad se utilizaron curvas de Kaplan-Meier.

### 3. RESULTADOS

#### 3.2. Características de los pacientes

Se estudiaron 67 pacientes, 49 fueron hombres (73,1%) y 18 mujeres (26,9%) La edad media al diagnóstico fue de  $66,05 \pm 8,5$  años. 42 presentaban FPI (62,7%) y 25 FPP (37,4%). Dentro de los pacientes con FPP los principales diagnósticos fueron: 16 (23,9%) neumonitis por hipersensibilidad, 5 EPID inclasificable (7,5%) y 4 (6%) EPID asociadas a conectivopatías (**figura 1**).

En el seguimiento fallecieron 23 pacientes (34%), de los cuales el 69,6% fueron hombres y el 30,4% mujeres. La edad media al diagnóstico de los fallecidos fue mayor que la de los no fallecidos ( $64,14 \pm 8,23$  vs  $69,7 \pm 7,9$  años;  $p: 0,010$ ).

La fibrosis pulmonar idiopática fue el diagnóstico que mostró un mayor número de pacientes fallecidos, 14 (60,9%) seguido por la neumonitis por hipersensibilidad 8 pacientes (34,8%) padecían de neumonitis por hipersensibilidad (**tabla 1**).

La edad al diagnóstico y el tiempo de supervivencia media (TS) según este fueron los siguientes:

Para la FPI:  $68,3 \pm 7,8$  TS:  $47,9$  meses  $\pm 29,3$ , Para los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad:  $61,8 \pm 9,2$ , TS:  $43,64 \pm 16,13$  meses, para pacientes con diagnóstico de conectivopatía:  $60,5 \pm 6,5$ , TS:  $44,7 \pm 11,5$  meses y los que su diagnóstico no se podía clasificar, Inclasificable:  $65 \pm 7,5$ , TS:  $41,2 \pm 16,1$  meses.

#### 3.3. Causas de mortalidad

Se estudian la causa de mortalidad de entre los fallecidos, entre ellas encontramos exacerbación infecciosa, exacerbación no infecciosa, causas desconocidas, cáncer de pulmón, y otras causas, donde incluimos deterioro general tras caída, insuficiencia cardíaca, demencia tipo Alzheimer e Infección articular.

La causa más frecuente de fallecimiento ha sido por exacerbación de la EPID. 13 pacientes de los 23 fallecidos (56,5% de las causas de mortalidad). Dentro de las exacerbaciones, encontramos que las más frecuentes son exacerbaciones por causa infecciosa, un 47,8% (11 de los 13 fallecidos por exacerbación).

3 pacientes fallecieron por causas desconocidas (13%) y 2 pacientes fallecieron de cáncer de pulmón (8,7%), uno de ellos padecía un adenocarcinoma y el otro un cáncer de pulmón tipo oatcell (**figura 2**).

Entre las distintas causas infecciosas que provocaban la exacerbación, el SARS-Cov2 fue el responsable del 46% de los casos de exacerbaciones (**tabla 2**).

### **3.4. Función pulmonar**

Se estudian diferentes variables cuantitativas en relación a parámetros de función pulmonar estudiados tanto en la población de supervivientes como de fallecidos, se encuentra una DLCO final y una KCO final más baja en el grupo de pacientes fallecidos que en el grupo de supervivientes ( $p < 0,001$  y  $p: 0,002$  respectivamente) además, se observa una mayor caída de FEV1 en el grupo de fallecidos ( $p: 0,015$ ). La caída de la DLCO no es significativa ( $p: 0,09$ ).

La caída de la DLCO de al menos un 10% se relaciona con mayor riesgo de Mortalidad (5 frente a 13;  $p: 0,007$ ) y mayor riesgo de exacerbaciones ( $p: 0,0023$ ) y respecto a la caída de la FVC, caída de más del 5% no se relaciona con mayor mortalidad ( $p: 0,508$ ) ni una caída de más del 10% ( $p: 0,927$ ).

### **3.5. Comorbilidades**

Se estudian variables cualitativas en relación a parámetros de comorbilidad, se estudia la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, apnea del sueño e hipertensión pulmonar. Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de fallecidos y supervivientes en pacientes con cardiopatía isquémica ( $p: 0,022$ ), insuficiencia renal ( $p: 0,034$ ) e hipertensión pulmonar ( $p: 0,003$ ) (**Tabla 3**).

Se realiza una curva de supervivencia de Kaplan-Meier (**Figura 3**) para pacientes con HTP (N = 7; media de supervivencia 2,99 años con rango 6-8,6 años) o sin HTP (N = 60; media de supervivencia 7,3 años con rango 6-8,6 años) ( $p < 0,001$ ) (**tabla 4**). La duración de la supervivencia disminuyó significativamente en función de la hipertensión pulmonar asociada.

### 3.6. Tratamientos

En la **figura 4** vemos la frecuencia de los pacientes que toman antifibróticos. También se realiza una tabla de contingencia, en la cual no encontramos diferencia estadísticamente significativa ( $p: 0,705$ ) entre el grupo de fallecidos y supervivientes en función de la toma de antifibróticos. Tampoco se encuentra diferencia estadísticamente significativa con los corticoides ( $p: 0,653$ ) ni con los inmunosupresores ( $p: 0,532$ ). Sin embargo, los fallecidos tuvieron mayor necesidad de oxigenoterapia que los supervivientes ( $p: 0,018$ ) y mayor necesidad de cuidados paliativos ( $p: 0,0444$ ) (**tabla 3**).



## **4. DISCUSIÓN**

La mayoría de los pacientes fallecidos fueron hombres con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática, la causa de mortalidad más frecuentemente repetida fue la exacerbación infecciosa por SARS-CoV2, además, los pacientes fallecidos presentaban comorbilidades asociadas y cambios en las pruebas de función pulmonar.

### **4.1. Causas de mortalidad**

No se encuentran estudios que investiguen las causas de mortalidad por fibrosis pulmonar combinando la FPI y la FPP, Sin embargo, si existen algunos que muestran las causas de mortalidad en pacientes con FPI, mostrando resultados muy similares al nuestro como es el caso de Kreuter et al.<sup>14</sup>, según el mismo, las causas más frecuentes encontradas fueron la propia progresión de la enfermedad, causas desconocidas, cáncer de pulmón y enfermedad cardiovascular.

También, según la European Respiratory Journal<sup>5</sup>, la causa más común de muerte en pacientes con FPI es la progresión de la enfermedad pulmonar con exacerbaciones agudas y fallo respiratorio agudo, otras causas incluyen enfermedad cardíaca isquémica, cáncer de pulmón, neumonía y embolia pulmonar.

El estudio realizado por Kärkkäinen et al.<sup>15</sup> investiga las causas de mortalidad haciendo diferenciación entre muerte subyacente y muerte inmediata en pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar, se observa que en el primer grupo estas fueron la propia FPI, cardiopatía isquémica y cáncer de pulmón, respecto a las causas más frecuentes inmediatas de muerte se encontraron la propia FPI, neumonía y cardiopatía isquémica. En nuestro estudio, podemos ver que la principal causa de muerte son las exacerbaciones agudas y dentro de estas las infecciosas, sobre todo causadas por SARS-Cov2, el cáncer de pulmón sería la siguiente más frecuente.

En el estudio anterior se observó que dentro del grupo de causas subyacentes de muerte el 12,7% de pacientes sufrieron una exacerbación aguda y se sospechó exacerbación aguda en el 35,4% de pacientes. Dentro del grupo de causas inmediatas de muerte se encontró en el 12,9% y se sospechó una exacerbación aguda en el 33,3%<sup>15</sup>.

La diferencia de nuestro estudio en cuanto al anterior podría radicar como bien refiere el propio estudio, en que se valoraron pacientes entre el año 2002 y 2012, en 2007 se publicaron los criterios de diagnóstico de la exacerbación aguda así, es posible que las exacerbaciones agudas no se identificaron correctamente antes de ese año, además, el 60% de los pacientes fallecieron fuera de los hospitales<sup>15</sup>. Debemos tener en cuenta que el estudio se realiza antes del inicio de la era de los antifibróticos, pues estos fármacos comenzaron a utilizarse en 2011, por lo que los resultados pueden variar. También, considerar que los pacientes de nuestro estudio se han visto envueltos en la pandemia del COVID por lo que el número de exacerbaciones se ha visto incrementado.

Otro estudio realizado por Collard et al.<sup>16</sup> sugiere que hasta el 46% de las muertes en FPI son precedidas por una exacerbación aguda y la media de supervivencia de los pacientes con FPI que experimentan una exacerbación aguda es aproximadamente de 3 a 4 meses así como la mortalidad por exacerbación aguda intrahospitalaria está por encima del 50% (datos que no hemos podido calcular en este estudio), los resultados de porcentaje de mortalidad por exacerbaciones se acercan más a los de este estudio, aunque encontramos un porcentaje más alto (56,5%).

La fuerte asociación entre la FPI y el tabaquismo probablemente explica una parte del aumento riesgo de cáncer de pulmón en estos pacientes, ya que la gran mayoría de los pacientes con FPI que desarrollan cáncer de pulmón tienen antecedentes de consumo de tabaco<sup>17</sup>. La mayor incidencia de cáncer de pulmón entre pacientes con FPI puede deberse además de a factores de riesgos compartidos a que la FPI presenta activación de vías biológicas que promueven el desarrollo de cáncer de pulmón. El tratamiento de estos pacientes es un desafío ya que algunas veces los tratamientos quirúrgicos y médicos pueden desencadenar exacerbaciones agudas, otras, estos no son viables si existe una fibrosis extensa y las nuevas terapias biológicas y agentes antineoplásicos se asocian con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad<sup>5</sup>.

Respecto al tiempo de supervivencia, la media de supervivencia de los pacientes diagnosticados con FPI se ha informado entre 2 y 5 años desde el diagnóstico<sup>18</sup>. En nuestro estudio, la media de supervivencia para FPI es de 4 años, al compa-

rar el tiempo de supervivencia media entre los diferentes diagnósticos de pacientes con fibrosis no encontramos diferencias significativas, no se encuentran estudios previos que comparen el tiempo de supervivencia entre FPI y diferentes tipos de fibrosis pulmonar progresiva.

#### **4.2. Infección por SARS-CoV2 y mortalidad en pacientes con fibrosis pulmonar**

La principal causa de exacerbaciones encontrada es el COVID. Hay pocos estudios que investiguen los efectos de la infección por SARS-CoV2 en pacientes con fibrosis pulmonar, Cilli et al.<sup>19</sup> observaron que la tasa de mortalidad en pacientes con FPI que padecían COVID fue del 28,2%, de la misma manera, otro estudio realizado por Gallay et al.<sup>20</sup> observó que esta misma tasa fue del 35% entre sujetos con fibrosis idiopática y del 19% en aquellos con otra enfermedad pulmonar intersticial. En este estudio podemos observar que el porcentaje de fallecidos por COVID es más alto, probablemente porque se incluyen además de pacientes con diagnóstico de FPI, otros tipos de fibrosis pulmonar.

#### **4.3. ¿Cómo afecta la comorbilidad a la mortalidad?**

Las comorbilidades más frecuentes encontradas al diagnóstico fueron apnea del sueño, hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, sin embargo, no todas se asociaron de forma significativa a un aumento de la mortalidad.

Podemos apreciar que la cardiopatía isquémica al diagnóstico aumentó la mortalidad al igual que ocurre con la insuficiencia renal. De la misma manera que en el estudio de Nathan et al.<sup>21</sup> en el que la enfermedad coronaria también aumento la mortalidad en estos pacientes.

Por otra parte, Hyldgaard et al.<sup>22</sup>, concluyó que las comorbilidades más frecuentemente observadas en pacientes con FPI fueron la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. En contraposición a nuestro estudio, la enfermedad cardiovascular diagnosticada durante el seguimiento aumentó significativamente la mortalidad, pero no se encontraron diferencias en función de la enfermedad cardiovascular ya presente, en el momento del diagnóstico y la diabetes también fue un factor asociado a una mortalidad significativamente mayor.

Respecto a la insuficiencia renal, no se encuentran estudios que asocien esta comorbilidad al aumento del riesgo de mortalidad en dichos pacientes.

Kreuter et al.<sup>14</sup> encontraron una diferencia estadísticamente significativa en términos de tiempo de supervivencia en función del número total de comorbilidades.

Observamos que la comorbilidad que más se asocia a mortalidad es la hipertensión pulmonar diagnosticada durante el seguimiento. Como hemos visto anteriormente, la supervivencia disminuye aproximadamente a más de la mitad si los pacientes desarrollan HTP. Esto va en la misma línea que otros estudios como el de King et al.<sup>23</sup> y el de Castria et al.<sup>24</sup>, que también encuentran disminución de la supervivencia en pacientes con HTP y FPI.

Siguiendo los criterios de La American Thoracic Society<sup>7</sup>, en los cuales se evidencia empeoramiento fisiológico si encontramos una disminución de la FVC >5 % o disminución de la DLCO >10 %. En este estudio, encontramos que la caída de la DLCO de al menos un 10% se relaciona con mayor riesgo de mortalidad y mayor riesgo de exacerbaciones. La hipertensión pulmonar asociada justificaría esta caída de la DLCO.

Sin embargo, no encontramos que la caída de más del 5% de la FVC se relacione con mayor mortalidad, tampoco una caída de más del 10%. Podría ser debido a que nuestros pacientes no tienen una progresión significativa de la propia fibrosis pulmonar, ya que tampoco encontramos diferencias en cuanto a la supervivencia en los distintos tipos de tratamientos.

Encontramos que la supervivencia está significativamente relacionada con la edad más avanzada al diagnóstico, King et al.<sup>23</sup> también relacionó la disminución de la supervivencia con una mayor edad al diagnóstico. Esto podría deberse en parte al diagnóstico tardío de algunos pacientes. Pues encontramos estudios que asocian el retraso en el diagnóstico con un aumento de la mortalidad<sup>25,26</sup>.

Limitaciones del estudio: este estudio tiene algunas limitaciones, se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo por lo que cuenta con las limitaciones de este tipo de estudios, además, se trata de un estudio unicéntrico, lo que a su vez repercute en el número total de pacientes estudiados ya que este es relativamente pequeño. Asimismo, se debe tener en cuenta que los pacientes

que se analizan están dentro del espacio temporal de la pandemia por SARS-CoV2 por lo que la mayoría de pacientes fallecidos por exacerbaciones son por esta infección.



## 5. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas en el estudio realizado son las siguientes:

1. Las causas de mortalidad más frecuentes en pacientes con FPP y FPP en la época antifibrótica son las exacerbaciones agudas, en concreto la exacerbación por SARS-Cov2, ha sido la causa más repetida debido a la pandemia, las causas desconocidas ocupan el segundo lugar por lo que deberíamos de investigar las mismas, el cáncer de pulmón ocupa el tercer puesto.
2. Las comorbilidades que se asocian a disminución de la supervivencia son cardiopatía isquémica, insuficiencia renal (no descrita en otros estudios) y la que más afecta a la mortalidad, la aparición de hipertensión pulmonar durante la evolución de la enfermedad, por lo que deberíamos centrarnos en investigar opciones que disminuyan la aparición o progresión de la misma.
3. La caída de la DLCO de al menos un 10% es el parámetro de función pulmonar que se asocia con un aumento de la mortalidad, probablemente justificado por la presencia de HTP en los pacientes. La caída de la FVC en contraposición a otros estudios, no representa una disminución de la supervivencia significativa.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

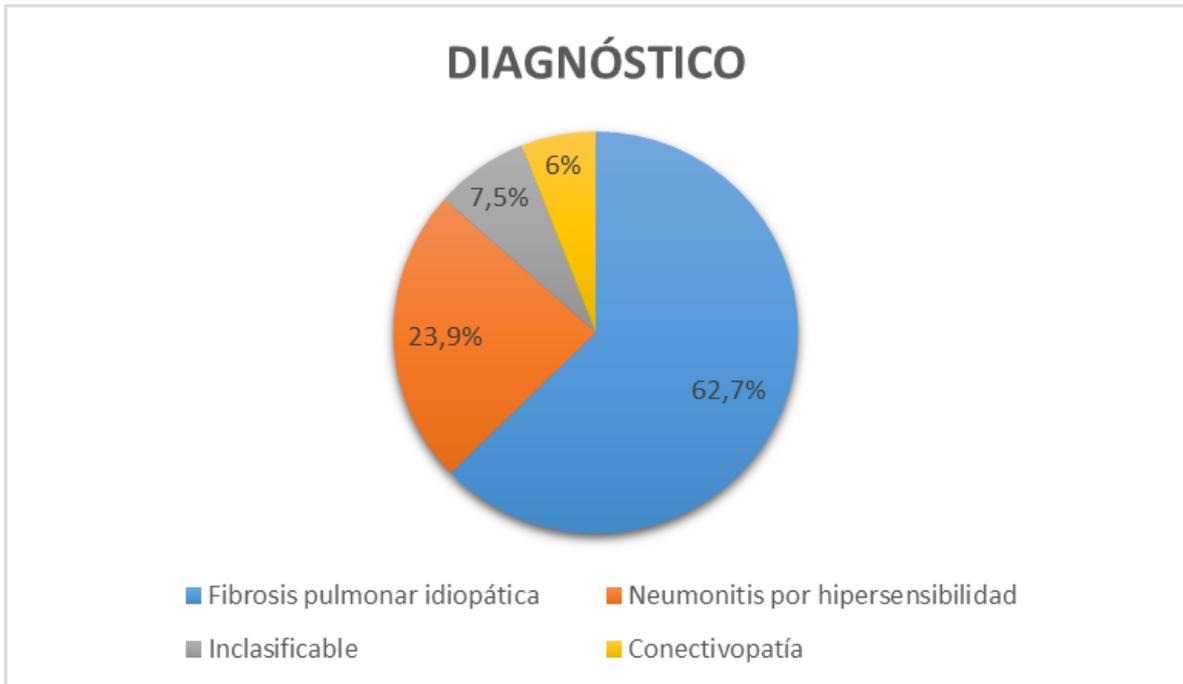
1. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* marzo de 2014;23(131):40-54.
2. Esteban JJJ, Orive IDG, Arias EMA. ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES. CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN.
3. Elsevier. Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID): manifestaciones y exploración [Internet]. Elsevier Connect. [citado 18 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/enfermedad-pulmonar-intersticial-difusa-manifestaciones-y-exploracion>
4. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel).* 29 de noviembre de 2018;6(4):110.
5. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: State of the Art for 2023. *Eur Respir J.* 26 de enero de 2023;2200957.
6. Brown KK, Inoue Y, Flaherty KR, Martinez FJ, Cottin V, Bonella F, et al. Predictors of mortality in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respirology.* abril de 2022;27(4):294-300.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* mayo de 2022;205(9):e18-47.
8. Copeland CR, Lancaster LH. Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD). *Front Med (Lausanne).* 2021;8:743977.
9. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J.* febrero de 2022;16(2):84-96.
10. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 de mayo de 2014;370(22):2083-92.

11. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 29 de mayo de 2014;370(22):2071-82.
12. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Pelоче GB. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 30 de agosto de 2018;6(3):71.
13. Lo esencial en neumología, 5 edición - ClinicalKey Student [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/toc/3-s2.0-C20190034784>
14. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylер J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151425.
15. Kärkkäinen M, Nurmi H, Kettunen HP, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Underlying and immediate causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*. 11 de mayo de 2018;18(1):69.
16. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto de 2016;194(3):265-75.
17. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Pelоче GB. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 30 de agosto de 2018;6(3):71.
18. Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *The Journal of Clinical Investigation*. 8 de agosto de 2012;122(8):2756.
19. Cilli A, Hanta I, Uzer F, Coskun F, Sevinc C, Deniz PP, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients with IPF: A multi-center retrospective study. *Respiratory Medicine and Research*. 1 de mayo de 2022;81:100900.
20. Gallay L, Uzunhan Y, Borie R, Lazor R, Rigaud P, Marchand-Adam S, et al. Risk Factors for Mortality after COVID-19 in Patients with Preexisting Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de enero de 2021;203(2):245-9.

21. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* julio de 2010;104(7):1035-41.
22. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respiratory Medicine.* 1 de abril de 2014;108(4):647-53.
23. King TE, Toozé JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de octubre de 2001;164(7):1171-81.
24. Castria D, Refini RM, Bargagli E, Mezzasalma F, Pierli C, Rottoli P. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: prevalence and clinical progress. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(3):681-9.
25. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de octubre de 2011;184(7):842-7.
26. Jee AS, Chua F. Delays in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis and treatment: Time for change. *Respirology.* enero de 2022;27(1):10-1.



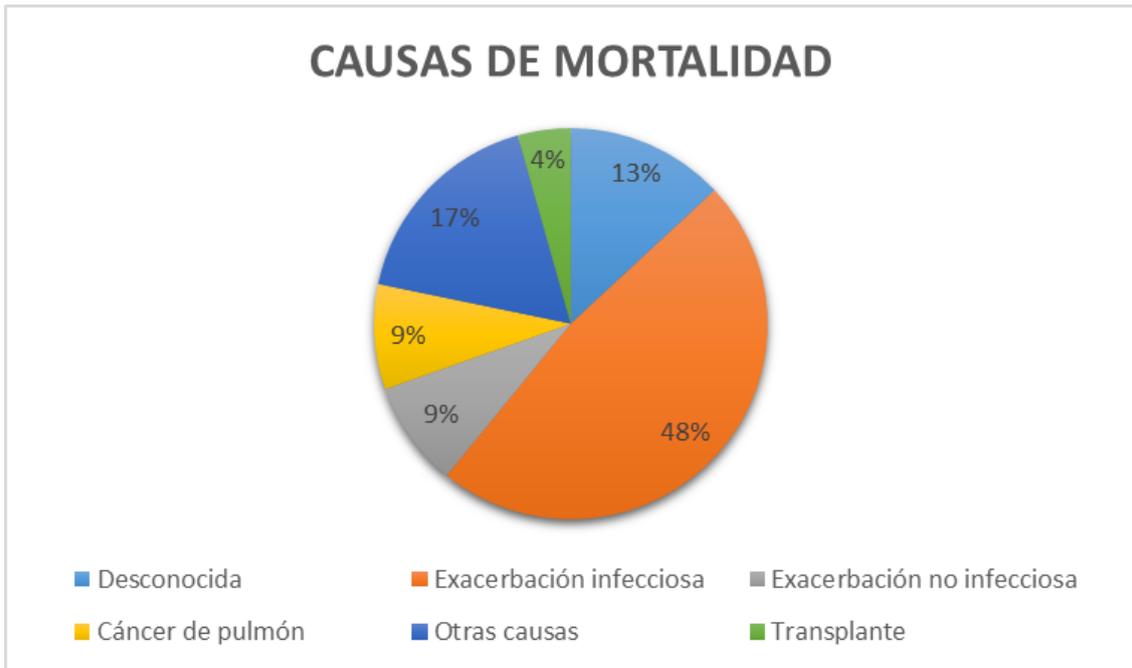
## 7. TABLAS Y FIGURAS



**Figura 1.** Distribución total según el diagnóstico.

Diagnóstico en fallecidos	Frecuencia	Porcentaje
Fibrosis pulmonar idiopática	14	60,9
Neumonitis por hipersensibilidad	8	34,8
inclasificable	1	4,3
Total	23	100

**Tabla 1.** Frecuencia y porcentaje en función del diagnóstico en el grupo de pacientes fallecidos.



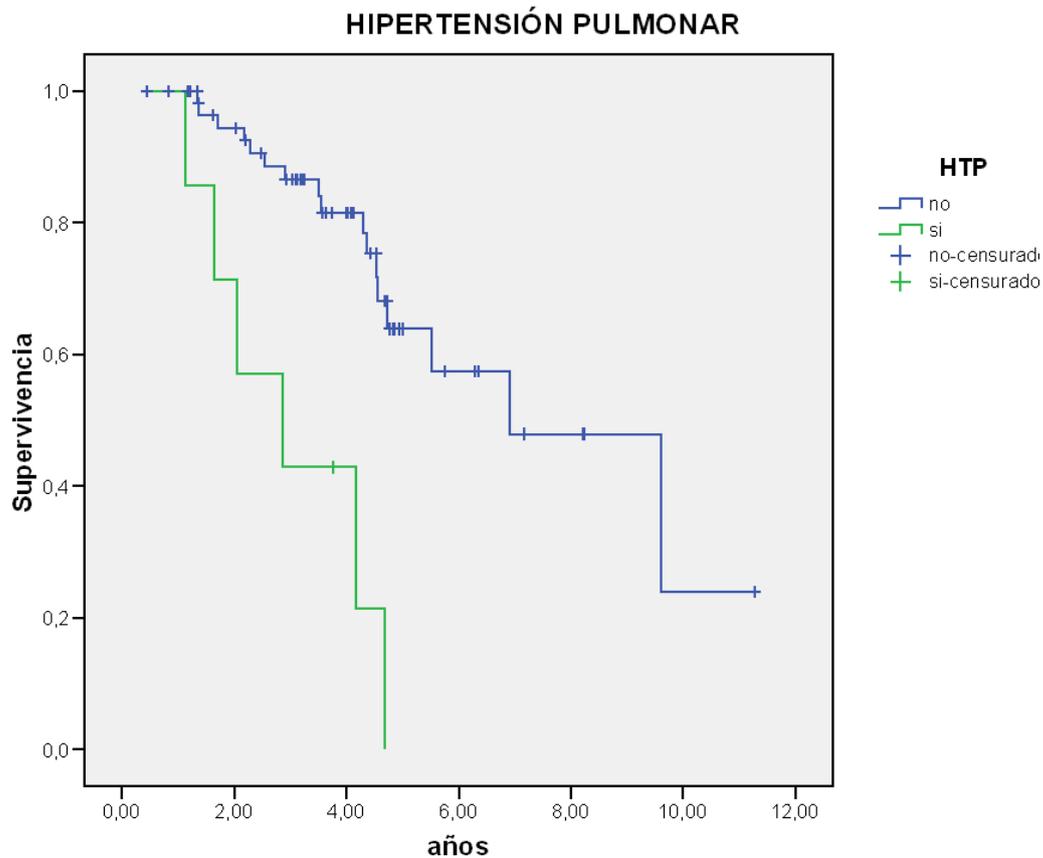
**Figura 2.** Distribución según las causas de mortalidad.

COVID	Frecuencia	Porcentaje
NO	7	53,8
SI	6	46,2
TOTAL	13	100

**Tabla 2.** Frecuencia y porcentaje según se padezca o no COVID dentro del grupo de pacientes fallecidos por exacerbación.

<b>N total: 67</b>	<b>Supervivientes</b>	<b>Fallecidos</b>	<b>p</b>
Población ( N)	44	23	
Edad	64,14±8,23	69,7±7,9	0,010
FVC ml al diagnóstico	2816,3±794,23	2337,62±706,73	<b>0,019</b>
FVC % al diagnóstico	83,6 ± 19,51	76,1±18,53	0,173
FEV1 ml al diagnóstico	2356,74±610,7	2055,24±578,05	0,061
FEV1 % al diagnóstico	88,61±20,4	85,1±22	0,535
Dlco al diagnóstico	70,73±23,6	60,42±19,7	0,104
Kco al diagnóstico	94,5±21,7	83,55±22,7	0,073
FVC ml final	2625±802,45	2059,5±639,1	<b>0,008</b>
FVC % final	78,53±22,4	71,55±21,6	0,475
FEV1 ml final	2216,83±658,3	1733±457,85	<b>0,005</b>
FEV1 % final	84,1±19,8	78,10±24,2	0,347
Dlco final	65,03±17,2	44,11±20,7	<b>&lt; 0,001</b>
Kco final	93,75±19,8	73,21±26,4	<b>0,002</b>
Caída ml FVC	41,88±592,94	280,53±395,1	0,164
Caída ml FEV1	22,63±507,2	323,2±376,4	<b>0,015</b>
Caída de la Dlco	7,84±19,4	15,11±12,47	0,09
Caída de la Kco	2,6±11,7	12,2±25	0,137
Apnea del sueño	17	9	0,859
HTA	16	7	0,627
DM	15	11	0,273
Cardiopatía Isquémica	9	11	<b>0,022</b>
Insuficiencia Renal	2	5	<b>0,034</b>
Antecedente de tabaquismo	27	17	0,304
Hipertensión Pulmonar	1	6	<b>0,003</b>
Antifibrótico	38	21	0,705
Corticoides	40	22	0,653
Inmunosupresores	8	6	0,532
Oxígeno	20	18	<b>0,018</b>
Cuidados paliativos	1	4	<b>0,044</b>

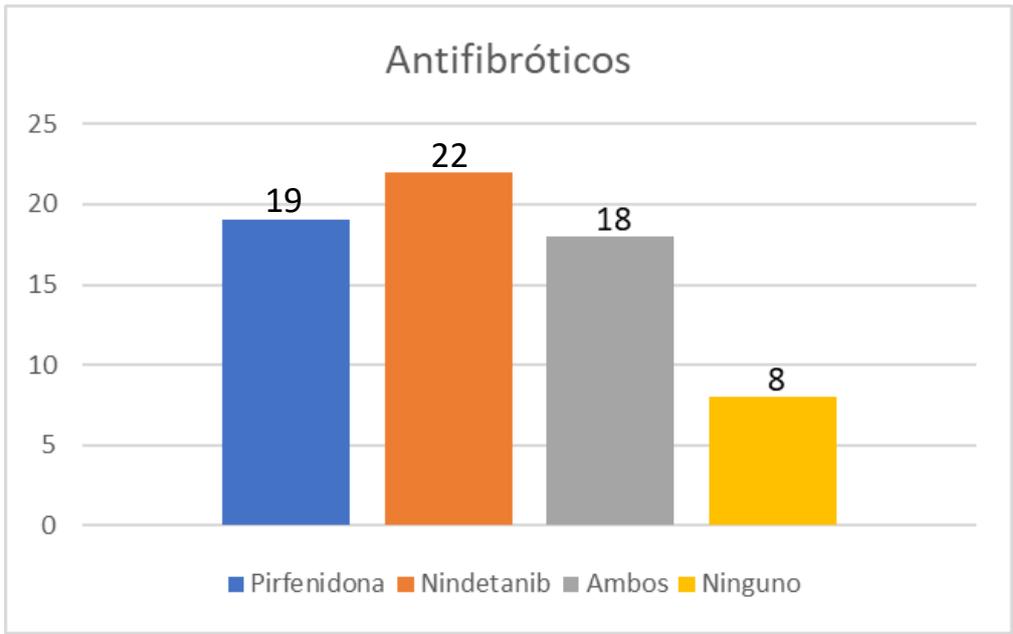
**Tabla 3.** Valor p en función de las distintas variables estudiadas (variables de comorbilidad, parámetros de función pulmonar y tratamientos). En rojo los valores p<0,05.



**Figura 3.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en función de padecer o no hipertensión pulmonar durante el seguimiento.

HTP	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
no	7,267	,687	5,920	8,615	6,911	1,449	4,070	9,752
si	2,990	,557	1,898	4,082	2,869	1,080	,752	4,987
Global	6,738	,638	5,488	7,989	6,911	1,673	3,632	10,190

**Tabla 4.** Medidas de dispersión de la supervivencia en función de la HTP.



**Figura 4.** Distribución según la toma de distintos tipos de antifibróticos, la toma en combinación o de ninguno.



## 8. ANEXOS



### PROPUESTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA I DE SALUD

834

<p><b>Solicitante: CARMEN MARÍA MUÑOZ MARTÍNEZ</b></p> <p><b>DNI: 48616158T</b></p> <p><b>Denominación del Trabajo: "CAUSAS DE MORTALIDAD EN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA"</b></p> <p><b>Tipo de trabajo (TFG, TFM, Tesis, etc.): TFG</b></p> <p><b>Servicio de desarrollo: NEUMOLOGÍA</b></p> <p><b>Tutor en el centro: JOSÉ ANTONIO ROS LUCAS</b></p> <p><b>Fecha de realización: 2023</b></p>
---

Analizada la solicitud y documentación presentada por el/la solicitante para la realización del trabajo de investigación arriba referido, reunida la **COMISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA I DE SALUD** se propone a la Dirección Gerencia del Área su **AUTORIZACIÓN**.

El/la solicitante deberá ajustarse a las Instrucciones aprobadas por la Dirección Gerencia del Área, debiendo remitir, una vez finalizado el mismo una copia del mismo a la Comisión para su archivo.

Fechado y firmado digitalmente al margen

El Presidente de la Comisión

Vº Bº El Director Gerente del Área I

José Manuel Rodríguez González

Francisco Soriano Cano



RODRIGUEZ GONZALEZ, JOSE MANUEL | 17/03/2023 10:01:19 | SORIANO CANO, FRANCISCO | 17/03/2023 12:30:16  
Este es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.d de la Ley 39/2015. Los firmantes y los ficheros de firma se muestran en los recuadros.  
Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificardocumentos> e introduciendo del código seguro de verificación (CSV) CARM-48616158T-4881596-0916-0050491647



Se ha recibido en la Secretaría del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, la solicitud de evaluación del siguiente Proyecto de Investigación:

**Título: Estudio Observacional sobre causas de mortalidad en pacientes con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas**  
Investigador Principal: **Dr. José Antonio Ros Lucas**

El estudio será evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de este Hospital en su próxima reunión

Murcia, 23 de mayo de 2023

**GARCIA GOMEZ  
ROSARIO -  
07566554Z**

Firmado digitalmente por  
GARCIA GOMEZ ROSARIO -  
07566554Z  
Fecha: 2023.05.23 11:45:20  
+02'00'

Fdo. Rosario García Gómez  
Secretaría Técnica CEIm



