



Características clínicas y demográficas de una población con enfermedad pulmonar intersticial difusa en dos hospitales de tercer nivel en Medellín

Kevin de Jesús Navarro Beleño, Jhonattan Alexander Montoya Henao, Luis Felipe Correa Astudillo

Asesores

Fabián Jaimes Barragán, Carlos José Atencia Flórez

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Medicina Interna
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

Resumen

Objetivo: estudiamos las características clínicas y demográficas de una población con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) a lo largo de 10 años (2010-2020) en dos hospitales de tercer nivel.

Métodos: estudio observacional descriptivo. La fuente de los datos fueron registros en historias clínicas de los hospitales San Vicente Fundación y Clínica CardioVID en la ciudad de Medellín, Colombia.

Resultados: en un total de 592 registros de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de alguna EPID, 237 cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, 66% (n=156) pacientes se presentaron como EPID primaria y el 24% (n=57) con una condición secundaria. La mediana de la edad fue mayor en los pacientes con una EPID primaria (66 años), frente a aquellos con una condición secundaria (57 años). La mediana de tiempo del diagnóstico desde el inicio de los síntomas estuvo entre 7 y 12 meses. Las pruebas de función pulmonar presentaron mediana del VEF1= 65% y de la CVF=62%, mientras el DLCO tuvo una mediana del predicho de 43%. El patrón tomográfico de neumonía intersticial usual (NIU) fue el más frecuente en los pacientes con EPID primaria (45%, n=70) y el de neumonía intersticial no específica (NINE) predominó en aquellos con una etiología secundaria (49%, n=28). Las entidades reumatológicas más frecuentemente asociados a EPID fueron la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica y el síndrome de Sjögren.

Conclusiones: se encontró una mayor frecuencia de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y de EPID primaria en general, con relación a la descrita en el resto del mundo. Además, se observó una tendencia a un diagnóstico más oportuno. Estos hallazgos dan pie a las bases de investigaciones posteriores, que busquen asociaciones con desenlaces clínicos de importancia.

Palabras clave: enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), Neumonía intersticial usual (NIU), Neumonía intersticial no específica (NINE), Artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, pruebas de función pulmonar.

Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) se considera un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la destrucción del parénquima pulmonar con la consecuente alteración de su arquitectura, lo que culmina en fibrosis y alteración del intercambio gaseoso (1,2). Las causas de la EPID son múltiples y se pueden clasificar tanto en primarias como secundarias. Actualmente se desconoce su incidencia y prevalencia global, precisamente por su variabilidad entre regiones, grupos etarios y su relación directa con diferentes factores ambientales. Se estima una prevalencia aproximada de hasta 76 casos por 100.000 personas en Europa y 74.3 casos por 100.000 en Estados Unidos (3). En Latinoamérica son pocos los datos conocidos acerca de esta entidad. Un estudio en Brasil publicado por Rufino et al. estimó la incidencia anual de EPID en 0.48 por 100.000 habitantes (4).

La carencia de información completa de la enfermedad condiciona un retraso importante en su diagnóstico temprano, siendo generalmente identificada en fases avanzadas, momento en que pocas opciones terapéuticas no han mostrado beneficio, lo que lleva a un aumento de la morbimortalidad y deterioro en la calidad de vida (5). En nuestro medio no se han llevado a cabo estudios que nos permitan conocer las características particulares de los pacientes con EPID, su etiología primaria o secundaria, sus manifestaciones clínicas, radiológicas y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y demográficas de una población de pacientes con diagnóstico EPID de dos hospitales de tercer nivel en Medellín, Colombia.

Métodos

Diseño del estudio

Este es un estudio descriptivo, transversal, multicéntrico en el que incluyeron pacientes con diagnóstico de EPID de dos hospitales de tercer nivel de complejidad en Medellín, Colombia: Hospital Universitario San Vicente Fundación y Clínica CardioVID. Las

historias clínicas revisadas estuvieron limitadas al periodo comprendido entre el año 2010 hasta el 2020 y la recolección de los datos se realizó entre el año 2019 hasta el 2021.

Población de estudio

En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 15 años que recibieron atención en salud en las instituciones seleccionadas para el estudio y que tenían diagnóstico de manejo de EPID por tomografía de tórax o confirmado por biopsia pulmonar, cuyo motivo de consulta hospitalaria fuese la enfermedad pulmonar. Los criterios de exclusión fueron aquellos diagnosticados según sus neumólogos tratantes con EPID con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumoconiosis, EPID secundaria a infecciones pulmonares, EPID por medicamentos y fibrosis por neumonitis de hipersensibilidad.

Variables

Los factores recolectados incluyeron variables demográficas como la edad al momento de la consulta, edad al diagnóstico de la enfermedad, el sexo, el lugar de residencia, el tipo de afiliación al sistema de salud; variables clínicas como la historia de tabaquismo, las comorbilidades, los antecedentes farmacológicos, los síntomas y signos encontrados al momento de la consulta, los resultados de las pruebas de autoinmunidad, los registros de las pruebas de función pulmonar, el patrón tomográfico de fibrosis pulmonar descrito por el especialista en radiología en dicho momento y el desenlace fatal de los pacientes durante la hospitalización.

Fuente de los datos

A través de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) se identificaron los pacientes con diagnóstico de las diferentes formas de EPID. Los códigos utilizados para la selección de los elegibles fueron los siguientes: (J841) Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis, (J848) Otras enfermedades pulmonares

intersticiales especificadas, (J849) Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada (J990) enfermedad pulmonar reumatoide.

La información fue recolectada con la revisión de los aplicativos de historia clínica de cada institución, de la base de resultados de laboratorio clínico y de los registros de lectura de radiología para las imágenes diagnósticas. La recolección de los datos fue realizada directamente por los autores del estudio. El número de pacientes incluidos estuvo limitado a los datos encontrados en el periodo de tiempo establecido para el estudio.

Aspectos éticos

Se sometió el protocolo del estudio a evaluación de los comités científicos y de bioética del hospital San Vicente Fundación y la Clínica CardioVID. Por el tipo de estudio no se solicitó consentimiento informado

Sesgos

Se identificaron como posibles fuentes de error las deficiencias en la calidad de la información recolectada por el personal de atención en salud, registros incompletos de las historias clínicas, fallos en la recolección de los datos. Se contrastó y completó la información de las historias clínicas con los reportes de paraclínicos obtenidos de los aplicativos de laboratorio clínico y de las imágenes diagnósticas. Para evitar el sesgo de verificación se estandarizó el proceso de recolección de datos y toda la información fue obtenida por investigadores del estudio sin participación de individuos externos en este proceso.

Análisis estadístico

Para el análisis del objetivo principal se calculó la frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas correspondientes a los aspectos sociodemográficos, clínicos,

imagenológicos e historia de exposiciones. Se utilizaron medidas de tendencia central y medidas de variabilidad (promedio, medianas, rangos y desviación estándar) para las variables cuantitativas.

Resultados

De un total de 598 pacientes identificados por código CIE-10, se incluyeron 237 en el estudio (Figura 1). El 66% (n=156) de los pacientes se consideraron con EPID primaria al no encontrar una entidad nosológica asociada, el 24% (n=57) una condición secundaria y en un 10% no se pudo clasificar la EPID por el médico tratante en tal momento. La mediana de la edad fue mayor en los pacientes con una EPID primaria (66 años), frente a aquellos con una condición secundaria y no clasificada (57 años). La FPI representó el 63% de los pacientes con EPID primaria seguida de la NINE primaria (25%) y en un 11% de los pacientes pese a que su diagnóstico de manejo fue el EPID primaria no se logró diferenciar entre NIU y NINE. Como fenómeno secundario más frecuente encontramos la artritis reumatoide (32%) y el patrón predominante fue el de NIU; la esclerosis sistémica fue la segunda causa de EPID secundaria (18%); el índice tabáquico fue mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial primaria. La disnea fue el síntoma predominante en ambos grupos y el hallazgo de crépitos pulmonares fue un signo clínico presente en más del 80% de los pacientes. El patrón tomográfico de neumonía intersticial usual (NIU) fue el más frecuente en los pacientes con EPID primaria (48%, n=75) y el de neumonía intersticial no específica (NINE) predominó en aquellos con una etiología secundaria (44%, n=41), hubo mayor alteración de las pruebas de función pulmonar en los pacientes con enfermedad primaria. De la población incluida se logró una confirmación histológica a través de biopsia pulmonar en un tercio de los pacientes (n:77). La mortalidad fue más frecuente durante la hospitalización en las EPID primarias (40/156 vs 7/57) debido principalmente a la falla ventilatoria (34/40; 85%).

Discusión

En el presente estudio se encontró una mayor frecuencia del diagnóstico de EPID primaria que representó un 65% del total de los pacientes incluidos. De estos el 63% de los casos fueron por explicados por FPI seguido de una NINE en el 25% y en el 11% pese a que consideró una etiología primaria no se logró una clasificación definitiva patrón de NIU frente al de NINE. Cabe resaltar que se excluyeron 81 pacientes por neumonitis por hipersensibilidad (NH) y otras EPID por exposiciones a fármacos y otros tóxicos.

Una cohorte francesa de 165 pacientes con fenotipo progresivo se encontró que la frecuencia de neumonía intersticial idiopática fue del 7.3%. De igual forma, en una población danesa con descrita por Hyldgaard et al. el diagnóstico de NIU y NINE en 28% y 7% del total de los pacientes con EPID, respectivamente (6). En cuanto a los datos publicados sobre Latinoamérica, también encontramos datos discordantes al compararlos con los resultados de este estudio. En México, Martínez et al. encontraron que solo 11 de 110 pacientes con EPID tuvieron diagnóstico de FPI, siendo las EPID secundarias a enfermedades del tejido conectivo las más frecuentes (58%) (7). El mayor porcentaje de una causa primaria de la enfermedad puede estar en relación con la gran complejidad del proceso diagnóstico, propia de este grupo de pacientes por tratarse de datos tomados en centros de referencia.

Estos resultados son concordantes con hallazgos de trabajos realizados en estudios de incidencia y prevalencia realizados en Estados Unidos donde hubo predominio de la FPI, pero discordantes con los datos registrados en varios estudios realizados en Europa, donde hubo mayor frecuencia de las EPID secundarias con un predominio de la sarcoidosis (8).

No se logró establecer un diagnóstico preciso en el 10% de los pacientes, resultados que son concordantes con estudios previos. En este grupo de pacientes la media de edad al momento de la muerte fue menor comparado con los grupos de EPID primaria y secundaria. La mediana de tiempo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico para las EPID primarias fue de 10 meses (n=103), un dato que pocos estudios en EPID

reportan. Sin embargo, Hewson et al. reportaron datos de una amplia cohorte del Reino Unido con fibrosis pulmonar idiopática (n=2062) en la cual 1671 pacientes (81%) tenían consultas 5 años antes del diagnóstico por síntomas respiratorios (9). El diagnóstico más temprano de la EPID es un hallazgo llamativo de nuestra cohorte que pudiese ser explicado porque los datos fueron recolectados en centros de referencia y alta complejidad.

Como se ha reportado en otros estudios las EPID primarias fueron más frecuentes en el sexo masculino, mientras que las secundarias que fueron explicadas principalmente por las enfermedades reumatológicas se presentaron en mayor porcentaje en la población femenina (65%). La edad fue mayor en aquellos pacientes con EPID primaria (media de 66 años) tal como ha sido reportado en estudios previos, de donde se sabe además de la FPI es muy poco frecuente en pacientes menores de 50 años y fue mayor al ser comparados con las causas secundarias (media de 57 años). Solo en 6 pacientes se documentó antecedente familiar de EPID en familiares de primer grado y todos ellos pertenecientes al grupo de pacientes con una enfermedad primaria.

Pese a que se excluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC, el 10% de los pacientes con EPID primaria fueron inicialmente mal diagnosticados con esta condición frente solo el 2% de los pacientes con una EPID secundaria, posiblemente por el reto diagnóstico que implica la FPI, además del conocido bajo número de espirometrías que se realizan en el diagnóstico de la EPOC donde en datos locales muestran que solo se realiza en un 50% de los pacientes con ese diagnóstico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la disnea y los crépitos en velcro y a su vez hubo un mayor porcentaje de estos hallazgos en los pacientes con una EPID primaria.

Tal como ha sido reportado en datos regionales la enfermedad reumatológica que con mayor frecuencia se asocia a la EPID es la artritis reumatoide (AR) que nuestro estudio fue responsable del 37% de las causas secundarias con un predominio de un patrón

radiológico de NIU seguido de un patrón de NINE (10). La sarcoidosis fue una causa poco frecuente de EPID con apenas un 4% de los casos, dato que difiere de lo encontrado en estudios europeos donde esta fue la entidad predominante.

La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 7 meses, contrastando con reportes donde se menciona un retraso de hasta cinco años (9). Se ha identificado que factores como el uso previo de inhaladores y la consulta en niveles primarios de atención retrasa el diagnóstico final de los pacientes con FPI (11). Un estudio retrospectivo realizado por Cosgrove et al. encontró que el 55% de los pacientes con diagnóstico de EPID tuvieron al menos un diagnóstico equivocado (12). El menor tiempo hasta el diagnóstico puede estar en relación con la mayor disponibilidad de evaluación por especialistas en neumología y el fácil acceso a los estudios tomográficos al tratarse de instituciones de alta complejidad.

Conclusión

La principal fortaleza para destacar en este estudio con respecto a otros de América Latina, haciendo hincapié en el hecho de un buen tamaño de muestra, con información completa sobre variables fundamentales al analizar en las enfermedades intersticiales. Entre las limitaciones, están las inherentes a los estudios retrospectivos relacionadas con el acceso al registro de la información en las historias clínicas. No se pudo establecer una temporalidad en cuanto a las exposiciones a medicamentos, por lo que es un dato del cual no se puede realizar ninguna interpretación. Una limitación adicional de nuestro estudio es la ausencia del registro de otras variables ecocardiografías que den una estimación más exacta de la probabilidad de hipertensión pulmonar (13).

En conclusión, esta se trata de la descripción de una de las cohortes más numerosas de pacientes con EPID en América Latina, sugiere una probable incidencia y prevalencia de fibrosis pulmonar idiopática (y EPID primarias en general) mayor a la descrita en el resto del mundo. Además, se observó una tendencia a un diagnóstico más oportuno al

comparar con un estudio europeo y con cohortes internacionales. Estas diferencias en los resultados pueden sentar las bases de estudios más profundos que busquen establecer asociaciones que posteriormente conlleven a medidas de salud pública o cambios en conductas de manejo de la enfermedad pulmonar intersticial en Colombia y Latinoamérica.

Referencias

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824.
2. Mathai SK, Schwartz DA. Translational research in pulmonary fibrosis. *Transl Res* [Internet]. 2019;209:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.02.001>
3. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958–68.
4. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46(3):795–806. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00185114>
5. Kreuter M, Herth FJF, Wacker M, Leidl R, Hellmann A, Pfeifer M, et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry - The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
6. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(5):793–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.002>
7. Cortes-Telles A. Panorama de la enfermedad pulmonar intersticial en el sureste de México. *Rev Medica del Inst Mex del Seguro Soc*. 2021;59(1):55–64.
8. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med*. 2021;8(November):1–10.
9. Hewson T, McKeever TM, Gibson JE, Navaratnam V, Hubbard RB, Hutchinson JP. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018;73(7):683–5.

10. Vivero F, Campins F, Lancellotti D, Malfante P, Babini S, Sebastiani J, et al. Autoimmune interstitial lung disease in Latin-America. *Clin Immunol*. 2019;199(December 2018):52–6.
11. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2019;20(1):1–9.
12. Molina-Molina M, Aburto M, Acosta O, Ancochea J, Rodríguez-Portal JA, Sauleda J, et al. Importance of early diagnosis and treatment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2018;12(7):537–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1472580>
13. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.

Figura 1. Flujograma del estudio. Pacientes con enfermedad pulmonar intersticial en dos centros de tercer nivel en Medellín entre 2010 y 2020.

*No se incluyeron EPID como neumonía por hipersensibilidad o neumoconiosis por la dificultad de un diagnóstico con completa certeza en estas entidades.

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ES: esclerosis sistémica. FPI: fibrosis pulmonar idiopática. LES: lupus eritematosos sistémico. NINE: neumonía intersticial no específica. NIU: neumonía intersticial usual. NOC: neumonía organizada criptogénica