

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



Hospitalización de causa respiratoria en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Autor: Pérez Díaz, Ainhoa

Tutor: García Sevilla, Raquel

Cotutor: Gayá García-Manso, Ignacio

Departamento y Área: Medicina clínica. Neumología

Curso académico 2023-2024

Convocatoria de mayo

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Resumen | 3 |
| 2. Introducción..... | 6 |
| 3. Hipótesis de trabajo y Objetivos..... | 8 |
| 3.1 Hipótesis de trabajo..... | 8 |
| 3.2 Objetivos | 8 |
| 4. Material y métodos | 9 |
| 4.1 Tipo de estudio..... | 9 |
| 4.2 Lugar de estudio y Pacientes..... | 9 |
| 4.3 Periodo de estudio | 9 |
| 4.4 Variables | 9 |
| 4.5 Análisis estadístico | 10 |
| 5. Resultados | 10 |
| 6. Discusión..... | 14 |
| 7. Limitaciones del estudio y sesgos | 16 |
| 8. Conclusiones | 17 |
| 9. Referencias bibliográficas..... | 17 |
| 10. Anexo 1 | 20 |
| 11. Anexo 2 | 22 |
| 12. Anexo 3 | 23 |

1. Resumen

Introducción: La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial fibrosante crónica que se asocia a una caída de la función pulmonar progresiva y a un pobre pronóstico. El curso clínico de la FPI es heterogéneo, desde formas estables en el tiempo, a fallo respiratorio progresivo o a la presentación de exacerbación aguda (EA). La “International Working Group Project” propuso en 2016 (1) unos criterios diagnósticos de EA en pacientes con FPI y los definió como idiopáticos o secundarios a un trigger (infecciones virales, quimioterapia, cirugía torácica, radioterapia). Las hospitalizaciones son muy frecuentes en estos pacientes y se asocian a alta mortalidad y deterioro de la calidad de vida, especialmente cuando se deben a EA y requieren cuidados en unidades de críticos o ventilación mecánica.

Objetivo: Analizar los ingresos por causa respiratoria en pacientes con FPI en los dos años siguientes al diagnóstico.

Métodos: En el estudio se han incluido 88 pacientes diagnosticados de FPI entre 2009 y 2021 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Se han recogido los datos y se ha analizado de forma retrospectiva la causa neumológica de los ingresos, el tratamiento de la EA y la evolución de los pacientes con FPI.

Resultados: De los 88 pacientes incluidos, se objetivaron 82 ingresos de causa respiratoria durante los 2 primeros años de seguimiento. De estos ingresos, la EA representa el 43,9%, seguido de la progresión de la enfermedad, con un 31,7%. Los pacientes que no han exacerbado presentaban al diagnóstico una capacidad vital forzada (FVC) media de $2414,8 \pm 793,67$ mL y $76,9 \pm 21,4$ %, con una capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) media del $51 \pm 18,74$ %. Los que han presentado alguna exacerbación durante los dos años siguientes al diagnóstico, tenían al inicio una FVC media de $1971,3 \pm 568,77$ mL y $66,9 \pm 19,1$ %, con una DLCO media del $38 \pm 11,91$ %. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la FVC y DLCO entre pacientes con EA y sin EA ($p < 0,05$). Para el tratamiento de la EA, se utilizaron bolos de corticoide en el 69,4% de los pacientes frente al 30,6% con corticoide a dosis

de 1 mg/kg. Un total de 17 pacientes fallecieron por causa neumológica, 7 de ellos por EA.

Conclusiones: La EA es la causa neumológica más frecuente de ingreso en pacientes con FPI en los dos años siguientes al diagnóstico. La EA es la causa neumológica de éxitus más frecuente en estos pacientes.

Palabras clave: fibrosis pulmonar idiopática, exacerbación aguda, ingresos hospitalarios, corticoides, mortalidad.

Abstract

Introduction: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a chronic fibrosing interstitial lung disease associated with progressive lung function decline and poor prognosis. The clinical course of IPF is heterogeneous, ranging from stable forms over time, to progressive respiratory failure or the presentation of acute exacerbation (AE). The "International Working Group Project" proposed in 2016 (1) diagnostic criteria for AE in IPF patients and defined them as idiopathic or secondary to a trigger (viral infections, chemotherapy, thoracic surgery, radiotherapy). Hospitalizations are very frequent in these patients and are associated with high mortality and deterioration of quality of life, especially when they are due to AE and require care in critical care units or mechanical ventilation.

Objective: To analyze admissions due to respiratory causes in patients with IPF in the two years following diagnosis.

Methods: The study included 88 patients diagnosed with IPF between 2009 and 2021 at the Hospital General Universitario Dr. Balmis in Alicante. Data were collected and the pneumological cause of admissions, treatment of AE and evolution of patients with IPF were retrospectively analyzed.

Results: Of the 88 patients included, 82 admissions for respiratory causes were observed during the first 2 years of follow-up. Of these admissions, AE accounted for 43.9%, followed by disease progression, with 31.7%. Patients who did not exacerbate had a mean forced vital capacity (FVC) of 2414.8 ± 793.67 mL and $76.9 \pm 21.4\%$ at diagnosis, with a mean carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) of $51 \pm 18.74\%$. Those who had presented any exacerbation during the two years following diagnosis had at baseline a mean FVC of 1971.3 ± 568.77 mL and $66.9 \pm 19.1\%$, with a mean DLCO of $38 \pm 11.91\%$. Statistically significant differences were found in FVC and DLCO between patients with AE and without AE ($p < 0.05$). For treatment of AE, corticosteroid boluses were used in 69.4% of patients versus 30.6% with corticosteroid at a dose of 1 mg/kg. A total of 17 patients died of pneumological causes, 7 of them from AE.

Conclusions: AE is the most frequent pneumological cause of admission in patients with IPF in the 2 years following diagnosis. AE is the most frequent pneumological cause of death in these patients.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, acute exacerbation, hospital admissions, corticosteroids, mortality.

2. Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) constituye el paradigma de las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas (EPID). Se caracteriza por ser una enfermedad de etiología idiopática con patrón radiológico e histológico de neumonía intersticial usual (NIU) (2).

Actualmente, según los resultados conseguidos en 17 estudios sobre la epidemiología de la FPI (3), en Europa existe una incidencia aproximada de esta enfermedad entre 0,22 y 2,8 y una prevalencia entre 1,25 y 8,2 casos por cada 100.000 habitantes. En particular en España, hay aproximadamente entre 8.000 y 12.000 personas afectadas por esta patología (4).

La etiología de la FPI se desconoce. No obstante, existen factores de riesgo que se relacionan con la patogenia. Hay factores intrínsecos que incrementan el riesgo de padecerla como antecedentes familiares, edad avanzada y sexo. La incidencia y prevalencia de la enfermedad aumentan con la edad; mayoritariamente afecta a personas entre los 60 y 70 años, siendo dos veces más frecuente en varones (5). Los factores extrínsecos relacionados son el tabaquismo y exposiciones ambientales, como por ejemplo sílice, entre otros (5).

El pronóstico de la patología es sombrío, en ocasiones se observa una progresión lenta de la enfermedad y en otros pacientes avanza rápidamente. La supervivencia promedio de los pacientes con FPI es de 3-5 años desde el comienzo de los síntomas (6).

La clínica más frecuente de la FPI es la disnea de esfuerzo progresiva y tos seca. A la auscultación pulmonar, se pueden escuchar crepitantes secos en ambas bases y en la exploración física puede haber acropaquias en algunos pacientes (7).

El diagnóstico de la FPI es complejo y multidisciplinar mediante clínica, radiología e histología. Es imprescindible realizar una adecuada anamnesis acerca de exposiciones ambientales, patologías concomitantes y tratamiento habitual. Las pruebas de función

respiratoria suelen estar alteradas, con una disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y una alteración ventilatoria restrictiva. Los datos radiográficos mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), así como los datos histológicos mediante biopsia pulmonar o lavado broncoalveolar (BAL) muestran un patrón de NIU típico (8).

El tratamiento antifibrótico con pirfenidona y nintedanib muestra una disminución de la progresión de la enfermedad, según la disminución de la capacidad vital forzada (FVC). Además, se demuestra que reducen las hospitalizaciones, las exacerbaciones y, por tanto, alarga la supervivencia (9,10). El tratamiento no farmacológico incluye la deshabituación del tabaco, vacunación y rehabilitación pulmonar, así como la oxigenoterapia domiciliar de manera individualizada (11).

En relación con los ingresos hospitalarios en pacientes con FPI, los ingresos por motivo respiratorio en este perfil de pacientes parecen asociar un incremento de la mortalidad y una disminución del tiempo libre de trasplante pulmonar (12). Entre las causas respiratorias de ingreso hospitalario, cabe destacar por sus implicaciones pronósticas, la exacerbación aguda (EA). Prácticamente todas las EPID son susceptibles de padecer EA, aunque ocurre de forma más frecuente en los pacientes con FPI (13).

La EA de FPI es un cuadro clínico de extrema gravedad que asocia una mortalidad intrahospitalaria cercana al 50% (14). La incidencia anual de la EA en FPI se estima en un 5- 10% (1). Actualmente se define como un empeoramiento respiratorio de duración inferior a un mes, en el que se han descartado causas extraparenquimatosas, como el neumotórax, el derrame pleural o la embolia pulmonar, y que aparece acompañado de nuevos infiltrados radiológicos no completamente explicables por insuficiencia cardíaca. En esta última definición consensuada, se acepta que la exacerbación de la FPI puede estar desencadenada por un agente externo como la infección respiratoria, el antecedente reciente de procedimientos invasivos o la toxicidad farmacológica, o por el contrario aparecer sin claro desencadenante aparente (15).

Hasta la fecha en la literatura no existen estudios para conocer el tratamiento más eficaz de la EA de la FPI. Se tiende a generalizar a otras EPID el manejo de la EA de la FPI, priorizando el soporte respiratorio enfocado a corregir la hipoxemia y el empleo de corticoides sistémicos en dosis altas asociados o no a otros fármacos inmunosupresores (16). No obstante, es importante destacar el manejo heterogéneo existente en torno a la EA de FPI (17) y el escaso consenso actual entre expertos mundiales en lo relativo a los procesos diagnósticos y terapéuticos en este perfil de pacientes (18,19).

3. Hipótesis de trabajo y Objetivos

3.1 Hipótesis de trabajo

Las EA son frecuentes causas de ingreso y mortalidad en pacientes con FPI en nuestro medio.

3.2 Objetivos

Nuestro objetivo principal es analizar los ingresos hospitalarios de causa respiratoria en los pacientes diagnosticados de FPI en el Hospital General Hospital Universitario Dr Balmis durante los dos años siguientes al diagnóstico.

Para ello, realizamos un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico (Hospital General Universitario Dr Balmis), en pacientes con diagnóstico de FPI que requieran hospitalización por causa respiratoria.

Los objetivos secundarios son:

- Valorar otras causas respiratorias de ingreso diferentes a la EA.
- Valorar la mortalidad de causa respiratoria a los 2 años de seguimiento.
- Valorar si existen diferencias en las características de los pacientes que presentan alguna EA y los que no.

4. Material y métodos

4.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes con FPI que han ingresado en el Servicio de Neumología entre los años 2009 y 2021 en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante por causa respiratoria.

4.2 Lugar de estudio y Pacientes

Se han incluido pacientes con diagnóstico de FPI, tras pasar Comité Multidisciplinar de Intersticio (Neumología, Radiología, Anatomía Patológica, Cirugía Torácica y Farmacia Hospitalaria) en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Se ha requerido la realización de una tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) pulmonar en inspiración con grosores de corte de al menos 1.5 mm de espesor, y unas pruebas funcionales respiratorias completas (espirometría, pletismografía, capacidad de difusión del monóxido de carbono y test de la marcha de los 6 minutos). Se ha accedido a la historia clínica de los pacientes, a través de Orion Clinic versión 11[®] (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica, Comunidad Valenciana, España) y Abucasis versión 0.06.01[®] (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica, Comunitat Valenciana, España) para la recolección de datos clínicos, epidemiológicos, radiológicos y funcionales.

4.3 Periodo de estudio

Se han revisado las historias de los pacientes con FPI en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante entre 2009 y 2021.

4.4 Variables

En nuestro estudio, se han tenido en cuenta diversas variables. En primer lugar, el sexo, si es femenino o masculino, y también la edad media de los pacientes. Se objetiva su consumo de tabaco (sí/no), de tal manera que, si son fumadores activos/exfumadores, se cuantifica su consumo acumulado según años/paquete.

Según las pruebas complementarias, se mide su capacidad vital forzada (FVC) tanto en mililitros (mL) como en porcentaje (%). Además, se tiene en cuenta su capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), medido en porcentaje (%).

Por otro lado, de los pacientes incluidos en el estudio, se objetiva la cantidad de ingresos por causa respiratoria. Se analiza la hospitalización de causa respiratoria: progresión de la FPI, exacerbación aguda, infección respiratoria, tromboembolismo pulmonar (TEP), cáncer de pulmón, efectos secundarios del tratamiento, neumotórax, hipertensión pulmonar, diagnóstico/estudio de FPI, otras. Dentro de los ingresos por EA, se analiza según cuántas veces han ingresado por esta causa.

Asimismo, en caso de exacerbación aguda, se valora el tratamiento que se llevó a cabo: bolos de esteroides o pauta descendente de prednisona.

Se estudia si hay éxitos (sí/no) y se analizan los de causa neumológica.

Las variables se encuentran recogidas en el anexo 1.

4.5 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha utilizado el software SPSS Statistics® versión 25 (IBM, Armonk, NY, USA). La asociación entre variables cualitativas se ha analizado utilizando la prueba Chi-cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas se ha utilizado la prueba de la T de Student. Se considera estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$.

5. Resultados

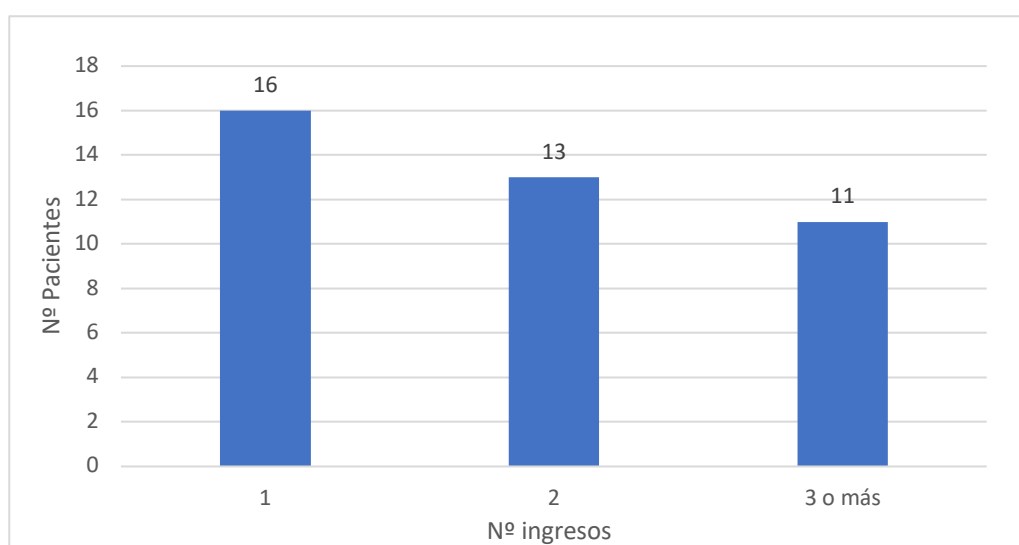
En el estudio se incluyeron a 88 pacientes. De entre estos, la mayoría fueron hombres (73,9%). La edad media de los pacientes es de $73,1 \pm 9,4$ años. Tenían antecedente de tabaquismo 67 pacientes (76,1%) con un consumo acumulado medio de $35,3 \pm 22,4$ a/p. La capacidad vital forzada (FVC) media al diagnóstico fue de $2293 \pm 726,3$ mL, el (%) de

FVC $74,2 \pm 21,1\%$. La capacidad de difusión del dióxido de carbono (DLCO) fue de $47.4 \pm 18,1\%$. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran recogidas en la tabla 1.

| Características | | |
|-----------------------------------|---------|---------------------|
| Sexo | Hombres | 65/88 (73,9%) |
| | Mujeres | 23/88 (26,1 %) |
| Edad | | $73,1 \pm 9,4$ años |
| Antecedente de tabaquismo | Sí | 67/88 (76,1%) |
| | No | 21/88 (23,9%) |
| Consumo acumulado medio de tabaco | | $35,3 \pm 22,4$ a/p |
| FVC (mL) | | $2293 \pm 726,3$ mL |
| FVC (%) | | $74,2 \pm 21,1\%$ |
| DLCO | | $47.4 \pm 18,1\%$ |

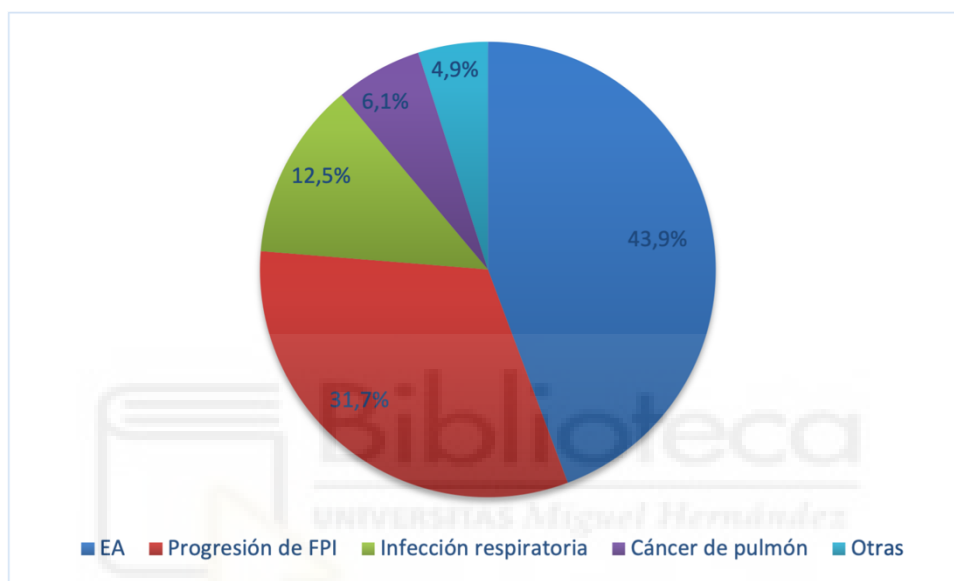
Tabla 1. Características de los pacientes del estudio.

Durante los 2 primeros años de seguimiento se objetivaron 82 ingresos de causa respiratoria en un total de 40 pacientes. Como se objetiva en la gráfica 1, del total de pacientes que han ingresado, 16 pacientes (40%) ingresaron una vez, 13 pacientes (32,5%) ingresaron 2 veces y 11 pacientes (27,5%) tuvieron 3 o más ingresos.



Gráfica 1. Número de ingresos de causa neumológica en pacientes en los dos años siguientes al diagnóstico de FPI.

Según se observa en la gráfica 2, la causa más frecuente de ingreso fue la exacerbación aguda en 36 casos (43,9% de los ingresos), seguida de la progresión de la enfermedad en 26 (31,7%). Las siguientes etiologías de ingreso fueron por infección respiratoria en 11 casos (12,5%), diagnóstico de cáncer de pulmón en 5 (6,1%) y otras causas en 4 (4,9%).



Gráfica 2. Causas neumológicas de ingreso en los dos años siguientes al diagnóstico de FPI.

Un total de 24 pacientes con FPI ingresaron por exacerbación en los dos primeros años desde el diagnóstico. De estos, 13 pacientes (54,2%) ingresaron una vez por exacerbación aguda, 10 pacientes (41,7%) ingresaron dos veces por exacerbación y 1 paciente (4,1%) tres veces.

Los pacientes con FPI que no tuvieron ninguna exacerbación aguda durante los dos años siguientes a su diagnóstico, presentaron al inicio de la enfermedad una FVC media de $2415 \pm 793,67$ mL, el % de FVC fue de $77 \pm 21,38\%$, con una DLCO media de $51 \pm 18,74\%$. Los pacientes que presentaron alguna exacerbación aguda durante los dos primeros años al diagnóstico, tuvieron una FVC media de $1971 \pm 568,77$ mL, el % de FVC fue de $67 \pm 19,1\%$ con una DLCO de $38 \pm 11,91\%$. Se han encontrado diferencias

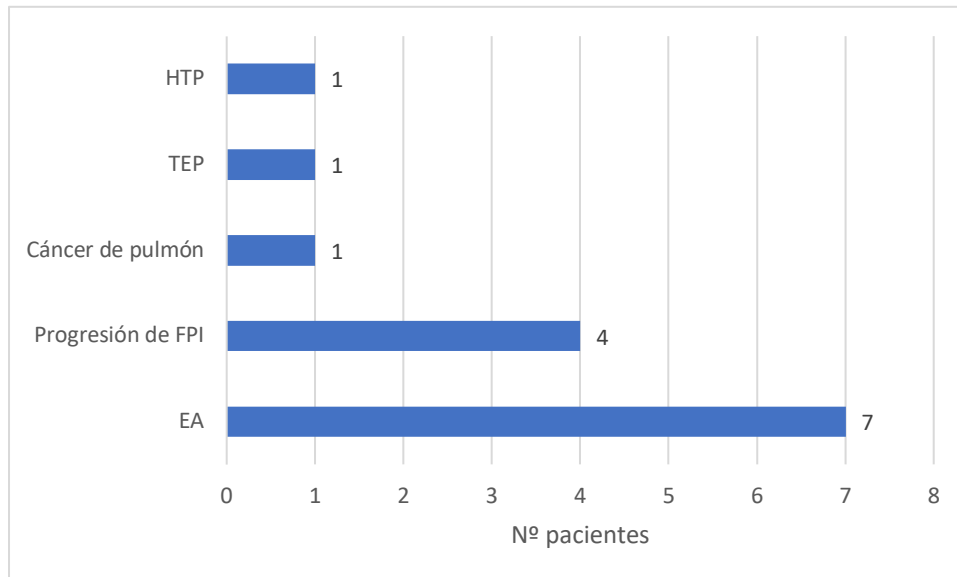
estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la FVC media (mL) con $p=0,021$, FVC media (%) con $p=0,048$ y DLCO con $p=0,004$. Las diferencias entre los pacientes que sí han exacerbado y los que no han exacerbado en los dos años siguientes al diagnóstico, se encuentran recogidas en la tabla 2.

| | Pacientes sin EA (n=64) | Pacientes con EA (n=24) | p |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| Sexo masculino | 48 (75%) | 17 (70,8%) | 0,692 |
| Edad (años) | 73,1 ± 9,4 | 73,1 ± 9,4 | 0,907 |
| Antecedente de tabaquismo | 51 (79,7%) | 16 (66,7%) | 0,202 |
| FVC media (mL) | 2414,8 ± 793,7 | 1971,3 ± 568,8 | 0,021 |
| FVC media (%) | 76,9 ± 21,4 | 66,9 ± 19,1 | 0,048 |
| DLCO (%) | 51 ± 18,7 | 38 ± 11,9 | 0,004 |

Tabla 2. Características al diagnóstico en pacientes que han presentado EA frente a los que no han tenido EA en los dos años siguientes al diagnóstico de FPI.

De los 36 ingresos por exacerbación, se trató con bolos de corticoide (0,5-1g) al 69,4% de los pacientes frente al 30,6% con corticoide a dosis de 1 mg/kg.

Un total de 17 pacientes fallecieron por causa neumológica en los dos años siguientes al diagnóstico, de los que 14 pacientes (82,3%) fallecieron hospitalizados. La causa más frecuente de éxitus durante el ingreso fue la exacerbación aguda en 7 casos, 4 por progresión de la enfermedad, 1 por cáncer de pulmón, 1 tromboembolismo pulmonar (TEP) y 1 por hipertensión pulmonar (HTP) secundaria a la fibrosis pulmonar. Hasta 7 de los 36 ingresos por exacerbación ocasionaron el fallecimiento del paciente. Dichos resultados se encuentran en la gráfica 3.



Gráfica 3. Éxitos de causa respiratoria en pacientes con FPI en los dos años siguientes al diagnóstico.

6. Discusión

La FPI es la EPID de peor pronóstico. La etiología de la FPI es desconocida; no obstante, se conocen algunos factores que presentan la mayoría de los pacientes con dicha patología. En la literatura se ha demostrado que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de FPI (5). En nuestra serie, de los 88 pacientes incluidos para el estudio, el 76,1% tenían antecedentes de tabaquismo. Además, esta patología resulta más frecuente en hombres que en mujeres según la literatura (5). En nuestro estudio, hemos objetivado 65 hombres (73,9%) y 23 mujeres (26,1%) con FPI. Por otro lado, la franja de edad entre los 60-70 años es en la que se encuentran la mayoría de los pacientes con diagnóstico de FPI (5). La media de edad de los pacientes de nuestro estudio es de $73,1 \pm 9,4$ años.

Dentro de las EPID, la FPI es la más grave. Desde el inicio del tratamiento antifibrótico con pirfenidona y nintedanib, ha mejorado la supervivencia de estos pacientes y, por tanto, se han visto reducidos los ingresos por causa respiratoria. La historia natural de la FPI es variable según el individuo, desde pacientes con empeoramiento progresivo y lento, pacientes con un deterioro clínico rápido y otros con relativa estabilidad y episodios de empeoramiento clínico. Por tanto, se ha querido analizar la cantidad de

ingresos por causa neumológica que ha habido en pacientes con FPI en los dos años siguientes al diagnóstico, y dentro de estos ingresos, cuántos pacientes ingresaban 1 vez, 2 veces o 3 veces o más. Según la literatura, los pacientes con FPI presentan muchos ingresos hospitalarios, siendo la mayoría de ellos de causa neumológica (19). En nuestro estudio, de 88 pacientes, 40 pacientes (45,4%) ingresaron por causa respiratoria, habiendo un total de 82 ingresos contabilizados entre todos ellos. La mayoría de los pacientes (60%) han ingresado al menos dos veces por causa neumológica en los dos años siguientes al diagnóstico.

La mayoría de los autores reconocen, entre los ingresos de causa respiratoria, que la causa más frecuente y grave es la exacerbación aguda (20). Según el estudio de Johanna Salonen et al (20), el 41% de ingresos, representando la primera causa de hospitalización, fueron debidos a exacerbación. La infección respiratoria y la progresión de la enfermedad fueron las siguientes causas de ingreso en estos pacientes. De nuestra serie, hubo 36 ingresos por exacerbación aguda, representando un 43,9%. Por ello, fue la causa más frecuente de ingreso. La segunda causa de ingreso fue por progresión de la enfermedad en 26 casos (31,7%). Otras causas de ingreso fueron infección respiratoria, cáncer de pulmón y otras causas neumológicas.

Existen datos que relacionan la función respiratoria al diagnóstico con el riesgo de exacerbación aguda. Los pacientes que presentan al menos una exacerbación, tienen al diagnóstico de la enfermedad una peor función respiratoria, en comparación con los pacientes que no exacerban. La FVC y la DLCO se encuentran más disminuidas al diagnóstico en pacientes que exacerban. Por esa razón, bajas FVC y DLCO se consideran un factor de riesgo para la EA, y por tanto, un factor de mal pronóstico por su gravedad (14). En nuestra serie, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la FVC y la DLCO en pacientes con EA y pacientes sin EA ($p < 0.05$). Se encontraban más disminuidas al diagnóstico en los pacientes que han ingresado por EA en los dos años posteriores respecto a los que no. Además, entre estos dos grupos de pacientes, se han comparado otras características como la edad, sexo masculino y antecedente de tabaquismo. En un estudio llevado a cabo por Song et al (14), no hubo diferencias significativas en esas variables entre ambos grupos. En nuestro estudio,

tampoco se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, sexo masculino y antecedente de tabaquismo ($p>0.05$).

El tratamiento de la exacerbación aguda no está estandarizado (1). No existen actualmente ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ya que la exacerbación es una complicación grave de la FPI. La sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR) destaca que, en la práctica clínica, se suelen utilizar bolos de corticoides (0,5-1 g/día) durante 3 días, seguidos de un descenso progresivo de corticoides (21). De nuestra base de datos, de los 36 ingresos por exacerbación aguda, el 69,4% de los pacientes fueron tratados con bolos de corticoides, mientras que el 30,6% fueron tratados con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día.

Según la literatura, la media de supervivencia en pacientes con FPI es de 3,5 años desde el diagnóstico antes del inicio de los antifibróticos (20). El tratamiento antifibrótico ha mejorado considerablemente la supervivencia de los pacientes con FPI, y por tanto, ha reducido el riesgo de exacerbación y su pésimo pronóstico (8,9). A pesar de esto, los pacientes continúan ingresando por exacerbación. Se conoce que la EA es la causa más frecuente de éxitus en los pacientes con FPI (18). En nuestro estudio, 7 pacientes fallecieron debido a la EA en los dos años siguientes al diagnóstico, siendo esta la causa neumológica más frecuente de éxitus por causa respiratoria. Por tanto, se considera la causa más grave de ingreso.

7. Limitaciones del estudio y sesgos

Esta serie de casos tiene la limitación de ser un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas, lo que se ha visto influenciado por la calidad de los datos recogidos de la historia clínica. También tiene como limitación el ser un estudio unicéntrico, por lo que deben tomarse con cautela las conclusiones que se pueden extraer de él.

8. Conclusiones

- En nuestra serie, casi la mitad de los pacientes ingresaron por causa respiratoria en los primeros dos años desde el diagnóstico.
- La causa respiratoria más frecuente de ingreso fue la exacerbación aguda seguida de la progresión de la fibrosis pulmonar.
- Los pacientes que han presentado alguna exacerbación aguda durante los dos años posteriores al diagnóstico tenían al inicio de la enfermedad una función respiratoria peor en comparación con los pacientes que no han exacerbado.
- La mayoría de los pacientes que fallecieron estaban hospitalizados.
- La mayoría de los pacientes fallecieron por exacerbación aguda.

9. Referencias bibliográficas

1. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(3):265-75. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI
2. León-Román F, Valenzuela C, Molina-Molina M. Fibrosis pulmonar idiopática. *Medicina clínica.* 2022;159(4):189-194. doi: 10.1016/j.medcli.2022.02.020
3. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Medicine.* 2021, 8. doi: 10.3389/fmed.2021.751181
4. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:343–53. doi: 10.1016/j.arbres.2013.03.011
5. Benegas Urteaga M, Ramírez Ruz J, Sánchez González M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Radiología.* 2022;64(3):227-239. doi: 10.1016/j.rx.2022.10.009
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson J, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:44-68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST
7. Martínez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3. doi: 10.1038/nrdp.2017.74

8. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6:138-153. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2
9. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:756-761. doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC
10. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:178-185. doi: 10.1164/rccm.201503-0562OC
11. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1811-1823. doi: 10.1056/NEJMra1705751
12. Brown AW, Fischer CP, Shlobin OA, Buhr RG, Ahmad S, Weir NA, et al. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest*. 2015 Jan;147(1):173-179. doi: 10.1378/chest.13-2424
13. Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2020;25(5):525-534. doi: 10.1111/resp.13682
14. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(2):35-63. doi: 10.1183/09031936.00159709
15. Izuka S, Yamashita H, Iba A, Takahashi Y, Kaneko H. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical features and prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2348-2354. doi: 10.1093/rheumatology/keaa608
16. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):85-96. doi: 10.1038/s41584-021-00721-z
17. Polke M, Kondoh Y, Wijzenbeek M, Cottin V, Walsh SLF, Collard HR, et al. Management of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Specialised and Non-specialised ILD Centres Around the World. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 27;8:699644. doi: 10.3389/fmed.2021.699644

18. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, Krisam J, Collard HR, Chaudhuri N, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J.* 2020;55(4). doi: 10.1183/13993003.01760-2019
19. Kim HJ, Snyder LD, Adegunsoye A et al. Hospitalization in patients with idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Res.* 2021;22:258-265. doi: 10.1186/s12931-021-01851-4
20. Salonen J, Vähänikkilä H, Purokivi M, Kaarteenaho R. Causes of acute respiratory hospitalizations predict survival in fibrosing interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2020 Nov 30;15(11):e0242860. doi: 10.1371/journal.pone.0242860.
21. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343-353. doi: 10.1016/j.arbres.2013.03.011



10. Anexo 1

Tabla 3. Variables del estudio.

| | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Número de identificación | | Se da a cada paciente un número de identificación que permite la anonimización de los resultados. |
| Sexo | Hombre/Mujer | Se comprueba si la frecuencia de la enfermedad varía entre ambos sexos. |
| Edad | Años | Se calcula la media de edad de los pacientes. |
| Fecha de ingreso | | Se contabilizan los ingresos de los pacientes. |
| Tabaquismo | Años/paquete | <p>Respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sí. Extabaquismo y tabaquismo activo. - No. <p>Se calcula la media de años/paquete de los pacientes con antecedentes de tabaquismo.</p> |
| Capacidad vital forzada (FVC) | En mililitros (mL) y porcentaje (%) | Se calcula la media de la FVC. |
| Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) | En porcentaje (%) | Se calcula la media del DLCO. |
| Causa de ingreso | | <p>Se analizan las causas de ingreso de etiología neumológica.</p> <p>Respuestas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exacerbación aguda. - Progresión de la FPI. - Infección respiratoria. |

| | | |
|--|-----|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Tromboembolismo pulmonar. - Cáncer de pulmón. - Efectos secundarios del tratamiento. - Neumotórax. - Hipertensión pulmonar. - Diagnóstico/Estudio FPI. |
| Tratamiento de los pacientes con exacerbación aguda (EA) | | <p>En caso de tener EA, se analiza el tratamiento que ha sido empleado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bolos de corticoides. - Corticoides a dosis altas (1 mg/kg). |
| Éxitus | Año | <p>Respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sí: fecha y causa neumológica (a los dos años desde el diagnóstico de FPI). -No. Si no, fecha de siguiente reingreso. |

11. Anexo 2

Certificado de aprobación del Comité de ética para la investigación con medicamentos (CEIm).



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

<http://www.dep19.san.gva.es>

Teléfono: 965-913-921

Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

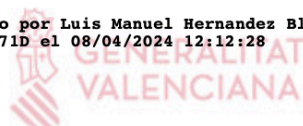
Ref. CEIm: PI2024-024 - Ref. ISABIAL: 2024-0024

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 28 de febrero de 2024 (Acta 2024-02), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Raquel García Sevilla** del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Hospitalización de causa respiratoria en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática" v. 22/01/2024**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 08/04/2024 12:12:28



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

12. Anexo 3

Certificado de aprobación del Código de investigación responsable (COIR).



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 11/04/2024

| | |
|--|--|
| Nombre del tutor/a | Raquel García Sevilla |
| Nombre del alumno/a | Ainhoa Pérez Díaz |
| Tipo de actividad | 3. Implicaciones ético-legales en humanos |
| Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado) | Hospitalización de causa respiratoria en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática. |
| Código/s GIS estancias | |
| Evaluación de riesgos laborales | No procede |
| Evaluación ética humanos | Favorable CEIM del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General |
| Código provisional | 231213130731 |
| Código de autorización COIR | TFG.GME.RGS.APD.231213 |
| Caducidad | 2 años |

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente TFG/TFM carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Hospitalización de causa respiratoria en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)" y, si procede, en el formulario online: "Condiciones de prevención de riesgos laborales" o en cualquier otra documentación adicional solicitada por la OIR. Es importante destacar que si la información aportada no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

