

**ESCUELA UNIVERSITARIA DE POSGRADO**

**“FACTORES ASOCIADOS A LA HOSPITALIZACIÓN POR EXACERBACIÓN  
AGUDA DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA EN PACIENTES DEL  
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL DESDE EL 2005 AL 2015”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE:  
DOCTOR EN SALUD PÚBLICA**

**AUTOR:**

**RODRÍGUEZ HUAYANEY ARMANDO ASUNCIÓN**

**ASESOR:**

**Dr. MEDINA SORIANO, CARLOS GERMÁN**

**JURADO:**

**DR. JAUREQUI FRANCIA, FILOMENO TEODORO**

**DR. LOZANO ZANELLY, GLENN ABERTO**

**DR. MENDOZA SEGURA, MANUEL ANTONIO**

**LIMA – PERÚ**

**2018**

## **DEDICATORIA**

A mis padres, por sus sabias enseñanzas y consejos, a mi esposa Gladys por ser mi compañera de siempre, a mis hijos Víctor, Luis, Nadia y Paul por ser mis impulsores en esta noble carrera de la medicina, a mis hermanos Jorge, Ana, Enrique, Angela y Marco por estar siempre conmigo en el camino de la vida y a todos mis familiares nobles, humildes y grandes personas del Perú.

## **AGRADECIMIENTO**

Al doctor Carlos Alberto Iberico Barrera, neumólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, por sus sabias enseñanzas y sugerencias en las bases teóricas y metodologías del trabajo realizado.

Al doctor Jose Luis la Rosa Botonero, médico internista del Hospital Hipólito Unanue, impulsor y asesor del presente estudio.

A mis familiares que me ayudaron en la ejecución del trabajo.

A todos los médicos del servicio de Medicina Interna y de Neumología que apoyaron en la ejecución del trabajo.

## RESUMEN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, con mal pronóstico y escasas opciones terapéuticas. En los últimos años se ha observado un incremento en su prevalencia, probablemente debido a la optimización de los métodos diagnósticos y al aumento de la esperanza de vida. La metodología del presente estudio es descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional, se presenta 136 casos de pacientes que fueron internados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud del Callao, por presentar exacerbación aguda de FPI desde el 2005 al 2015, obteniendo resultados que nos indican que los pacientes de mayor ingreso hospitalario son varones que se encuentran entre los 50 a 79 años de edad (65%). El principal motivo de EA-FPI fue la infección respiratoria (52%), mientras que el segundo fue de causa desconocida que presentaron insuficiencia respiratoria (26%) y hemoptisis (5%), es decir el 31% de causa desconocida. Además existe una concordancia entre los pacientes que utilizaron el corticoide (61%) y que presentaron hemograma patológico (58.8%) contra los que no lo usaron (39.9%) con hemograma normal (41.9%) al ingreso de la hospitalización.

**Palabras claves:** Exacerbación Aguda de Fibrosis Pulmonar Idiopática, hospitalización, corticoide, hemograma.

## ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis is defined as a chronic fibrosing interstitial pneumonia limited to the lung, of unknown cause, with poor prognosis and few treatment options. In recent years there has been an increase in their prevalence, probably due to the optimization of diagnostic methods and increased life expectancy. The methodology of this study is descriptive, retrospective, cross-sectional and observational. It presents 136 cases of patients who were admitted to the National Hospital Alberto Sabogal Sologuren EsSalud del Callao, for presenting acute exacerbation of IPF from 2005 to 2015, obtaining results that indicate that the patients with the highest income are were male those between 50 and 79 years of age (65%). The main reason for EA-FPI was respiratory infection (52%), while the second was of unknown cause with respiratory failure (26%) and hemoptysis (5%), that is, 31% of unknown cause. In addition, there is a concordance between the patients who used the corticoid (61%) and who had a pathological blood count (58.8%) versus those who did not use it (39.9%) with a normal blood count (41.9%) at admission to hospitalization.

**Key words:** Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, hospitalization, corticoid, blood count

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se están incrementando las enfermedades broncopulmonares, y dentro de ellas la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) con sus complicaciones que no solo están padeciendo los pacientes mayores del quinto decenio de la vida, como habitualmente se presentan, sino con mucha preocupación estamos observando que se están enfermando pacientes más jóvenes por causas desconocidas que deben ser investigadas. Existen estudios internacionales referentes al tema, pero a nivel nacional no contamos con investigaciones acorde a nuestra realidad.

A pesar de que las FPI tienen causas desconocidas para su instalación, no tenemos conocimientos en nuestra realidad poblacional, cuales son las causas que originan las exacerbaciones agudas que motivan su hospitalización. Se tiene conocimiento que las enfermedades infecciosas son los motivos principales para la exacerbación, pero de causas desconocidas (Por ejm. Insuficiencia respiratoria, hemoptisis), no existen estudios referentes.

En la actualidad, a los pacientes que reciben tratamiento ambulatorio con diagnóstico de FPI, se les está indicando corticoides en sus diferentes presentaciones como tratamiento habitual, por su potente efecto antiinflamatorio, pero a su vez van a disminuir el efecto inmunológico que va a ser una de las principales causas de las infecciones que motiva las exacerbaciones de la enfermedad. Su uso otorga mejoría oxigenatoria significativa y evolución respiratoria favorable, pero con disminución de la inmunidad haciéndolos mas susceptibles a todo tipo de infecciones, especialmente las respiratorias y con este principio muchas disyuntivas de utilizar o no utilizar la medicina.

Se ha propuesto algunos posibles factores de riesgo, con muy poca evidencia aún al respecto, y con gran dificultad para la interpretación de los estudios correspondientes. El tabaquismo siempre sigue teniendo fuerte asociación con la presencia de la enfermedad.

También se está asociando con la exposición a polvo de metal o de madera, actividades agrícolas, peluqueros, cortadores y pulidores de piedras, exposición al ganado, a polvos vegetales o animales, infecciones virales como la hepatitis C, Epstein Barr.

La FPI es una enfermedad fatal, diversas publicaciones confirman una sobre vida media desde el diagnóstico de 3 a 5 años. Una mínima proporción de pacientes tiene una evolución extremadamente rápida y existe también un grupo menor que evoluciona muy lentamente.

La instalación de la FPI y con bastante preocupación vemos que dentro de los causantes se encuentra la contaminación ambiental, producidas por el incremento vehicular en las grandes ciudades con máquinas que se están importando, autos usados y que ya fueron excluidas en otros países por el daño que ocasiona al medio ambiente. Sigue presente la problemática del material minero que son traídos en camiones o trenes de centros mineros del país como La Oroya y Cerro de Pasco sin los cuidados de protección adecuados y permitidos, contaminando los lugares por donde pasan, como ejemplo tenemos la contaminación del plomo cuyo polvo esta siendo removido por los vientos, están llegando a grandes distritos del Callao como Ventanilla, Nuevo Perú, siendo causante de estas y muchas otras enfermedades y no se le esta dando la importancia debida.

Nuevos medicamentos en la medicina moderna que tienen efectos importantes como el Etanercept, producto biológico efectivo contra la artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondiloartrosis, con efectos antiinflamatorios bastante efectivos, aunque últimamente cuestionados, pero causante de diversos tipos de fibrosis pulmonar, tratamientos contra el cáncer como la radioterapia, medicamentos cardiológicos de igual manera efectivos contra estos males pero causantes de enfermedades fibróticas pulmonares.

En muchos países europeos especialmente como el caso de España, donde el tabaquismo esta en altas dimensiones poblacionales, el tema es muy importante para toda la comunidad y

el estado Español por la que están creando programas a nivel nacional como el “Rompe el hielo contra la Fibrosis Pulmonar Idiopática”, llevando mensajes preventivos, educativos para prevenir las causas que producen esta enfermedad, mayor importancia y presupuesto a los estudios de investigación científica para poder tener mayores conocimientos, prevenirlos y tratarlos.

Esperamos que el presente estudio sea un inicio de muchos más que traerán a las poblaciones de nuestras regiones, especialmente de las grandes ciudades, la educación, promoción, prevención y tratamiento para mayor conocimiento y saberlos tratar con el respeto que se merece.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

Contenido	Página
<b>CARÁTULA.....</b>	<b>II</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>II</b>
<b>AGRADECIMIENTO .....</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>VI</b>
<b>I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>1</b>
1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA .....	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	3
1.2.1 Problema General. ....	3
1.2.2 Problemas Específicos. ....	3
1.3 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
1.3.1 Justificación. ....	4
1.3.2 Importancia.....	5
1.4 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
1.5 OBJETIVOS.....	6
1.5.1 Objetivo General.....	6
1.5.2 Objetivos Específicos. ....	7
<b>II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	8

2.2.1 Antecedentes Internacionales. ....	8
2.2 MARCO CONCEPTUAL .....	10
2.2.1 Definiciones Conceptuales. ....	10
2.2.2 Epidemiología.....	11
2.2.3 Fisiopatología y factores de riesgo. ....	12
2.2.4 Manifestaciones clínicas.....	14
2.2.5 Evaluación diagnóstica. ....	14
2.2.6 Imágenes. ....	16
2.2.7 Broncofibroscopía. ....	16
2.2.8 Diagnóstico y diagnóstico diferencial. ....	17
2.2.9 Tratamiento.....	19
2.2.10 Medidas de apoyo.....	19
2.2.11 Pronóstico. ....	24
2.2.12 Instrucciones futuras.....	25
2.2.13 Resumen y recomendaciones.....	26
2.2.14 Definición conceptual de términos.....	29
2.3 ASPECTOS DE RESPONSABILIDAD SOCIAL Y MEDIO AMBIENTAL.....	31
2.4 MARCO FILOSÓFICO.....	31
<b>III. MÉTODO .....</b>	<b>33</b>
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	33
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	33
3.2.1 Criterios de inclusión.....	33
3.3.2 Criterios de exclusión. ....	34
3.3 HIPÓTESIS.....	34
3.3.1 Hipótesis general. ....	34

3.3.2 Hipótesis específicas.....	34
3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	35
3.5 INSTRUMENTOS .....	35
3.6 PROCEDIMIENTO .....	36
3.7 ANÁLISIS DE DATOS.....	36
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
4.1. CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS .....	37
4.2 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN .....	38
4.2.1 Variable Independiente (VI): Factores Asociados a Hospitalización.....	38
4.2.2 Variable dependiente (VD): Fibrosis Pulmonar Idiopatica .....	43
4.2.3 Valores estadísticos y significancia de la Prueba de Chi-cuadrado.....	45
<b>V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
5.1 DISCUSIÓN.....	46
5.2 CONCLUSIONES .....	48
5.3 RECOMENDACIONES .....	48
<b>VI. REFERENCIAS .....</b>	<b>50</b>
<b>VII. ANEXOS.....</b>	<b>60</b>

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1	Género de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	38
Tabla 2	Frecuencia de edad de pacientes hospitalizados con Fibrosis Pulmonar Idiopática al Hospital Alberto Sabogal Sologuren. 2005-2015	39
Tabla 3	Cantidad de Comorbilidades de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015	40
Tabla 4	Hemogramas normales y patológicos de pacientes que fueron internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	41
Tabla 5	Utilización de corticosteroide de los pacientes al ingreso de internamiento al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	42
Tabla 6	Diagnósticos de ingreso de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015	43
Tabla 7	Tiempo de fibrosis pulmonar de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015	44
Tabla 8	Valores estadísticos y significancia de la Prueba Chi-cuadrado, Factores asociados a hospitalización en Pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática. Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	45

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1	Género de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	38
Figura 2	Frecuencia de edad de pacientes hospitalizados con Fibrosis Pulmonar Idiopática al Hospital Alberto Sabogal Sologuren. 2005-2015	39
Figura 3	Cantidad de Comorbilidades de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015	40
Figura 4	Hemogramas normales y patológicos de pacientes que fueron internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	41
Figura 5	Utilización de corticosteroide de los pacientes al ingreso de internamiento al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	42
Figura 6	Diagnósticos de ingreso de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015	43
Figura 7	Tiempo de fibrosis pulmonar de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015	44

**ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1	Matriz de consistencia	60
Anexo 2	Ficha de recolección de datos	62

## **I. Planteamiento del Problema**

### **1.1 Descripción del Problema**

Cuando observamos la realidad problemática de la FPI a nivel nacional e internacional, nos damos cuenta que en nuestro País no estamos considerando a la enfermedad como debe ser y menos a las exacerbaciones como un problema que merece mucha importancia, que afecta a la salud pública, especialmente a las poblaciones mayores. En nuestros consultorios de medicina interna y neumología de los hospitales como el Hospital Sabogal del Callao, estamos dando el tratamiento convencional y observamos que se están hospitalizando por complicaciones agudas, las llamadas exacerbaciones, y cuando buscamos literatura de estudios nacionales referentes a las causas o asociaciones de presencia de exacerbaciones de FPI, no encontramos estudios de investigación para que expliquen los motivos o asociaciones por las cuales se están complicando.

En los países europeos como el caso de España, donde han lanzado la campaña “Rompe el hielo contra la FPI” a través de la cual pretenden sensibilizar y concientizar a la sociedad, haciendo posible la visibilidad de esta enfermedad respiratoria poco frecuente y de quienes conviven con ella. La Semana Internacional de Fibrosis Pulmonar Idiopática, que se celebra entre el 5 y 11 de octubre, nace con el objetivo común de romper el hielo y terminar con el desconocimiento.

A través de esta campaña, los pacientes FPI, médicos especialistas, profesionales e industria aúnan esfuerzos para dar a conocer la realidad de quienes conviven con esta enfermedad, haciendo visible la problemática de su día a día. Testimonios en formato audiovisual que serán difundidos a través de las redes sociales con el hashtag #yorompoelhielo, logrando un doble fin: lograr la concienciación y conocimiento social, así como colaborar y apoyar a las personas con FPI.

La FPI es la más común de las intersticiales pulmonares, caracterizadas por un proceso de cicatrización infrecuente del tejido pulmonar que va sustituyendo al tejido pulmonar sano. La FPI afecta entre 14-43 personas por cada 100.000 habitantes en todo el mundo y, se están presentando 35,000 nuevos casos de FPI.

Se trata de una patología crónica y progresiva a pesar de que en su fase inicial no se evidencia una sintomatología específica. Las personas con FPI conviven con sensación de ahogo, tos persistente, dolor torácico, falta de oxígeno y retención de líquidos o edema pulmonar debido a la afectación secundaria de la parte derecha del corazón.

Los expertos presentes han destacado la importancia de dar a conocer los síntomas de la enfermedad, ya que, en muchas ocasiones, se confunden con la de otras enfermedades pulmonares, lo que retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Es importante, ya que hoy en día los pacientes con FPI se están incrementando sustancialmente, tomando en consideración que también se están enfermando personas jóvenes por causas que hasta la actualidad no tienen explicación. Los diferentes motivos dentro de ellos el uso de corticoides para mejorar la fibrosis, la contaminación, el manejo de nuevos productos industriales. El estudio es interesante porque los resultados nos dirían que debemos tener mayor cuidado y en casos especiales el tratamiento con los corticoides, así como saber otras causas por las cuales los pacientes están presentando EA, teniendo la necesidad de hospitalizarlos. En nuestra sociedad y en nuestros tiempos, es necesario conocer cuales son las causas de las exacerbaciones agudas (EA), no solo las conocidas como las infecciones, problemas cardíacos como la insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, sino también como se presentan las idiopáticas o desconocidas.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema General.**

¿Cuáles son los factores asociados a la presentación de exacerbaciones agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática que han requerido internamiento en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde el 2005 al 2015?

### **1.2.2 Problemas Específicos.**

- ¿De qué manera el género es factor asociado para la hospitalización en las Exacerbaciones Agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?
- ¿De qué manera la edad, es factor asociado para la hospitalización en las Exacerbaciones Agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?
- ¿De qué manera las comorbilidades, son factores asociados para la hospitalización en las Exacerbaciones Agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?
- ¿De qué manera el tiempo de Fibrosis Pulmonar Idiopática, es factor asociado para la hospitalización en la Exacerbación Aguda de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?
- ¿De qué manera el hemograma patológico, es factor asociado para la hospitalización en la Exacerbación Aguda de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?
- ¿De qué manera el uso de corticoides es factor asociado para la hospitalización en la Exacerbación Aguda de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?
- ¿Cuáles son los diagnósticos de ingreso de hospitalización por Exacerbación Aguda de Fibrosis Pulmonar Idiopática?

## **1.3 Justificación e importancia de la investigación**

### **1.3.1 Justificación.**

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar fibrótica progresiva sin una etiología clara o desconocida.

La fibrosis pulmonar predominante periférica y basal con hallazgos histopatológicos y/o de tomografía computarizada consistentes con la neumonía intersticial habitual (UIP) son diagnósticos de la enfermedad. Los pacientes con FPI tienen un mal pronóstico: múltiples series retrospectivas demuestran una mediana de supervivencia de dos a tres años desde el diagnóstico. (Bjoraker, Ryu, Edwin, & et al, 1998) (Flaherty, Toews, Travis, & et al, 2002) (King, Schwarz, Brown, & et al, 2001) (Nicholson, Colby, Dubois, Hansell, & Wells, 2000) (Rudd, Prescott, Chalmers, & Johnston, 2007)

Sin embargo, los datos de los ensayos clínicos indican que esto puede ser una subestimación de la verdadera supervivencia media (King, Albera, Bradford, & et al, 2009) (King, Bradford, Castro-Bernardini, & et al, 2014) (Richeldi, du Bois, Raghu, & et al, 2014) (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez, de Andrade, & al, 2014) (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu, Anstrom, & al, 2012). De todos modos, el curso clínico individual es bastante variable; algunos individuos tienen una progresión estable o lenta, otros demuestran una progresión rápida y otros desarrollan disminuciones agudas episódicas en la función pulmonar, conocidas como "Exacerbaciones Agudas" de FPI (EA-FPI).

El presente estudio es pertinente, novedoso, no existen muchos trabajos de esta índole a nivel mundial, ninguno a nivel nacional y por ser un problema de salud pública que cada día esta afectando a más personas, no solo a adultos, sino también a la gente joven, especialmente

a los que presentan enfermedades del tejido conectivo y son tratados con altas dosis de corticoides.

La factibilidad del estudio es posible ya que se haría la revisión de historias clínicas, tomando como referencia el Sistema de Gestión Hospitalaria de la Red Asistencial Sabogal, donde tienen la relación de todos los pacientes con diagnóstico de base Fibrosis Pulmonar Idiopática, que fueron hospitalizados por diferentes diagnósticos a los servicios de Medicina Interna y Neumología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren desde el año 2005 hasta el 2015, indicando el lugar del almacen en donde se encuentran las historias clínicas, base importante para la ejecución de la investigación.

Económicamente no demanda mayor gasto, ya que se tiene que buscar en las fuentes de información, los almacenes donde se encuentran las historias clínicas, los recientes en el archivo del Nacional Alberto Sabogal Sologuren Sabogal y los mayores de cinco años en el almacen central que queda en el Distrito de Independencia.

Desde el enfoque ético, la recolección de datos se tomó de las historias clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados, que se encontraron en la sección de archivos en los diferentes almacenes indicados por el Sistema de Gestión Hospitalaria, desde el año 2005 hasta el 2015.

La investigación llevará en el futuro a mayores estudios con mayor cantidad de pacientes y con nuevas variables que justificará el presente trabajo.

### **1.3.2 Importancia**

Al tener mayor conocimiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática y cuales son los factores que llevan a presentarse las exacerbaciones agudas, tendremos mayor prevención y promoción que nos llevará a mantener la Fibrosis Pulmonar relativamente estable; es decir, sin complicaciones. Si bien es cierto que otros países cuentan actualmente con círculos de

pacientes, en los cuales participan y reciben prevención en la parte teórica, sino también en lo que es la parte práctica como es la rehabilitación física, especialmente de la parte pulmonar.

La relevancia está relacionada al tratamiento adecuado de los pacientes con FPI que acuden a los consultorios externos para controlar la enfermedad, teniendo en cuenta a quienes debemos indicar corticoides endovenoso, en tabletas o inhalatorios, les vamos a dar a todos los pacientes con la FPI o solamente a los que realmente deben recibir.

Es importante también porque si bien es conocido que el principal factor para que se presente la enfermedad es el consumo del tabaco, y a nivel de estado y mundial se tomaron las medidas gubernamentales con leyes sobre el consumo del cigarro, de esta manera de seguir conociendo otros factores tanto para la presentación de la enfermedad como para la presentación de las exacerbaciones tanto agudas como las crónicas, a citar el polvo de minerales como el plomo que tanto afecta a las poblaciones del Callao, se deberían tomar medidas de gobierno para el correcto transporte y traslado de estos minerales desde las minas a los lugares de almacenamiento y luego poderlos exportar al extranjero.

#### **1.4 Limitaciones de la investigación**

La investigación tuvo como limitación la disponibilidad del autor para aplicar los instrumentos de investigación y la ausencia de bibliografía especializada para realizar el sustento teórico conceptual. Sin embargo, las limitaciones fueron superadas al ampliar el cronograma de implementación e indagando en la biblioteca virtual de universidades privadas.

#### **1.5 Objetivos**

##### **1.5.1 Objetivo General.**

Identificar los factores asociados a la presentación de EA-FPI de los pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-EsSalud desde el 2005 al 2015.

### **1.5.2 Objetivos Específicos.**

- Identificar el género de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología en los periodos del 2005 hasta el 2015.
- Identificar la edad de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.
- Identificar las comorbilidades de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.
- Identificar el tiempo de FPI de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.
- Identificar el hemograma patológico de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.
- Identificar a los pacientes que utilizaban corticoides antes del ingreso a hospitalización por EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.
- Identificar los diagnósticos de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.

## II. Marco Teórico

### 2.1 Antecedentes de la investigación

#### 2.2.1 Antecedentes Internacionales.

Joao de Andrade et al. (2015). Los estudios de IPF Clinical Research Network (IPFnet) patrocinados por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de Brasil inscribieron a sujetos con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) para evaluar las terapias farmacológicas en los ensayos de tratamiento. Un Comité de Adjudicación (AC) brindó una revisión estructurada de los casos en los que hubo incertidumbre o desacuerdo con respecto al diagnóstico o la clasificación de eventos clínicos. (De Andrade, Schwarz, Collard, & al, 2015)

Kakugawa et al. (2016). Estudio retrospectivo de cohortes de pacientes con FPI que visitaron las instituciones de estudio entre enero de 1999 y septiembre de 2014. El estudio demostró que las enfermedades cardiovasculares basales, un estadio de GAP más elevado ( $\geq$ II) y un mayor porcentaje de eosinófilos ( $\geq$ 3,21%) en las muestras de líquido de lavado broncoalveolar se asociaron con el inicio de una exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar idiopática. (Kakugawa, Sakamoto, S, & et al, 2016)

Papiris et al. (2015). Fueron evaluados 24 pacientes de 85 admisiones que cumplieron con criterios de EA-FPI. La historia de inmunosupresión antes de EA-FPI, influye negativamente en la supervivencia. Evitar los esteroides en pacientes con FPI puede favorecer la historia natural de la enfermedad, incluso en el momento de su evento más devastador (Papiris, Kagouridis, Kolilekas, & et al, 2015).

Ushiki et al. (2014). Estudio retrospectivo con 27 pacientes. En pacientes con enfermedad fibrótica pulmonar y una disminución respiratoria aguda, una evaluación diagnóstica detallada reveló una posible etiología infecciosa hasta en un tercio de los casos. Sin embargo, no hubo asociación entre este hallazgo y los resultados en estos pacientes (Ushiki, y otros, 2014).

Atkins, C.P.; Loke, Y.K; Wilson, A.M, (2014). La mayoría de los datos sobre los resultados en la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) son anteriores a las pautas actuales. Los datos sobre las tasas de infección son escasos; se desconoce el efecto de las dosis bajas de corticosteroides y la gravedad de la enfermedad (Atkins, Loke, & Wilson, 2014).

Simon-Blancal et al. (2012). Estudio retrospectivo con 27 pacientes con FPI, conclusiones: Las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática son más frecuentes durante el invierno y la primavera. El tiempo entre el ingreso y el inicio del tratamiento es un nuevo factor pronóstico informado que debe investigarse más a fondo. Este hallazgo resalta la necesidad de un enfoque de diagnóstico rápido que probablemente debería estandarizarse. Las modificaciones tempranas del intercambio de gases reflejan la respuesta al tratamiento y predicen el pronóstico (Simon-Blancal, Freynet, Nunes, & et al, 2012).

Song et al. (2011). Es una revisión retrospectiva de 461 pacientes con FPI. Aunque la exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se ha reconocido bien, la incidencia y los resultados informados son muy variables y se desconocen los factores de riesgo. La exacerbación aguda fue la causa más frecuente (55,2%), seguida de infección. Las incidencias de 1 y 3 años de exacerbación aguda fueron 14.2 y 20.7%, respectivamente. Nunca haber fumado y la baja capacidad vital forzada (FVC) fueron factores de riesgo significativos. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue del 50%, y las tasas de supervivencia a 1 y 5 años desde el diagnóstico inicial fueron 56.2 y 18.4%, respectivamente. La exacerbación aguda fue un predictor significativo de supervivencia deficiente después del diagnóstico inicial, junto con el aumento de la edad, la CVF baja y la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono y el uso de esteroides con o sin terapia citotóxica (Song, Hong, Lim, Koh, & Kim, 2011).

Undurraga (2015). La FPI predomina en el sexo masculino, en edades avanzadas. La supervivencia media es de tres a cinco años desde el diagnóstico, las exacerbaciones

ensombrecen el pronóstico. Diversas comorbilidades se han descrito como la hipertensión pulmonar, la asociación con enfisema y el reflujo gastroesofágico. (Undurraga, 2015)

## **2.2 Marco conceptual**

### **2.2.1 Definiciones Conceptuales.**

La definición exacta de EA-FPI es un trabajo de curso progresivo. En el año 2007, la Red de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPIInet) propuso una definición para delinear mejor un subconjunto particular de estas disminuciones agudas de la función (Collard, Moore, Flaherty, & et al, 2007). Un grupo de trabajo internacional propuso un "marco conceptual" revisado en 2016 (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016).

La definición de "exacerbación aguda" (EA) de FPI propuesta en 2007 incluyó todo lo siguiente:

- Un diagnóstico previo o concurrente de FPI.
- Deterioro dentro de los 30 días.
- Nuevas opacidades bilaterales de vidrio esmerilado y / o consolidación en un fondo de patrón reticular o en panal compatible con la Neumonía Intersticial Habitual (NIH).
- No tener evidencia de infección pulmonar por aspiración endotraqueal o lavado broncoalveolar.
- Exclusión de causas alternativas que incluyen insuficiencia cardíaca izquierda, embolia pulmonar o una causa identificable de lesión pulmonar aguda.

Los criterios revisados de 2016 reflejan con mayor precisión el conocimiento actual de EA-FPI y deberían permitir una mejor comprensión de la etiología, el tratamiento y los resultados de este proceso (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016). Similar a la definición en 2007, este nuevo marco propuesto define un EA como "un deterioro respiratorio agudo clínicamente significativo caracterizado por evidencia de nueva anomalía alveolar

generalizada", pero no establece un límite exacto de 30 días para el inicio de los síntomas y no requiere exclusión de infección. Se proponen los siguientes criterios de diagnóstico:

- Un diagnóstico conocido de FPI (el diagnóstico puede hacerse en el momento del deterioro respiratorio agudo).
- Empeoramiento agudo, "típicamente menos de un mes de duración".
- Tomografía computarizada del tórax con nueva opacificación y / o consolidación bilateral del vidrio triturado superpuesto a un fondo de hallazgos compatibles con la neumonía intersticial habitual (opacidades reticulares bibasales asociadas con cambios en el panal y bronquiectasias por tracción).
- La insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos no explican completamente el empeoramiento.

En base a nuestro entendimiento de que estos eventos pueden desencadenarse de manera similar a la lesión pulmonar aguda en la población de pacientes que no tienen FPI, los eventos se clasifican en "desencadenado" (es decir, postprocedimiento, toxicidad del fármaco, infección, aspiración) versus "idiopático" (es decir, no se identificó evento incitador). Esta nueva clasificación permitirá una imagen más completa de estos pacientes.

### **2.2.2 Epidemiología.**

Comprender la epidemiología correcta, ha sido problemático debido a las diferencias en los criterios de diagnóstico, las poblaciones de pacientes, la gravedad de la línea de base, el tiempo de seguimiento y la metodología estadística. Las cohortes retrospectivas típicamente informan una mayor incidencia y prevalencia y pueden verse obstaculizadas por el sesgo de informar un deterioro agudo con una causa conocida (p. Ej., Embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca) como EA-FPI. (Kim, Park, Park, Lee, & Colby, 2006)

Los ensayos prospectivos, por otro lado, pueden tener datos faltantes que dificultan un diagnóstico preciso de un EA (Travis, Costabel, Hansell, & et al, 2013), así como una prevalencia diferente cuando los revisores centrales los informan frente a los investigadores principales (Richeldi, du Bois, Raghu, & et al, 2014), (De Andrade, Schwarz, Collard, & al, 2015). Un metaanálisis de siete ensayos prospectivos multicéntricos describió una tasa global de 26,3 por 1000 pacientes / años (rango de 8,9 a 206,3 por 1000 pacientes / años) (Atkins, Loke, & Wilson, 2014). Como los ensayos clínicos prospectivos a menudo excluyen a los pacientes con enfermedad avanzada y comorbilidades y como el riesgo de EA aumenta con la gravedad de la FPI, las tasas reales de EA pueden ser más altas que las estimaciones de los ensayos prospectivos.

### **2.2.3 Fisiopatología y factores de riesgo.**

Si bien el conocimiento actual de la fisiopatología de EA-FPI es limitada, EA tiene similitudes clínicas con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Ambos tienen un aumento de las necesidades de oxígeno, opacidades bilaterales de vidrio esmerilado y / o consolidación en las imágenes, y una histopatología que demuestra un daño alveolar difuso (Ferguson, Frutos-Vivar, Esteban, & et al, 2005), (Daniels, Yi, & Ryu, 2008), (Oda, Ishimoto, Yamada, & al, 2014), (Parambil & Myers, 2005). Sabemos que existen múltiples causas para SDRA y probablemente lo mismo para las personas con EA-FPI. Además, los pacientes con FPI probablemente tengan respuestas desadaptativas a la lesión pulmonar, demostrado por las respuestas alteradas de la FPI frente a los fibroblastos de control a los estímulos in vitro. (Larsson, Diebold, Fan, & et al, 2008), (Parker, Rossi, Peterson, & et al, 2014)

Existen múltiples ejemplos de lesión pulmonar que posteriormente se convierten en EA-FPI. (Johansson, Vittinghoff, Lee, & et al, 2014), (Lee, Song, Wolters, & et al, 2012), (Song,

Hong, Lim, Koh, & Kim, 2011), (Tomioka, Sakurai, Hashimoto, & Iwasaki, 2007), (Lee, Collard, Anstrom, & et al, 2013)

- **Microaspiración del contenido gástrico:** Microaspiración del contenido gástrico es un factor de riesgo propuesto para las exacerbaciones y la progresión de la FPI, basado en un metaanálisis de ensayos clínicos que demostraron los pacientes que recibieron tratamiento para el reflujo gástrico tenido más lenta disminución de la capacidad vital forzada (FVC), aunque no hubo diferencias en la mortalidad.
- **Cirugía y procedimientos torácicos:** Los procedimientos torácicos, como la biopsia pulmonar quirúrgica, la resección del cáncer de pulmón y la broncoscopia, se han asociado con el desarrollo de exacerbaciones agudas de FPI (Hiwatari, Shimura, Takishima, & Shirato, 1994), (Bando, Ohno, Hosono, & et al, 2009), (Bando & Date, 2012), (Ghatol, Ruhl, & Danoff, 2012), (Sakamoto, y otros, 2011). Los procedimientos quirúrgicos no torácicos también se han visto implicados en el desarrollo de las exacerbaciones (Ghatol, Ruhl, & Danoff, 2012). Los posibles mecanismos incluyen la administración de altas concentraciones de oxígeno y volutrauma o barotrauma durante la ventilación mecánica. Sin embargo, es difícil establecer una relación causal entre las exacerbaciones y los procedimientos de FPI debido al análisis retrospectivo de los estudios.
- **Enfermedad pulmonar avanzada:** Los factores clínicos de la FPI fisiológicamente avanzada se asocian con mayores tasas de EA, que incluyen: menor CVF, capacidad difusa del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO) y distancia de caminata de seis minutos. (Song, Hong, Lim, Koh, & Kim, 2011), (Kondoh, Taniguchi, & Katsuta, 2010), (Kondoh, Taniguchi, Ebina, & et al, 2015)
- **Otros:** Se ha implicado a otros potenciales contribuyentes, como evidencia de hipertensión pulmonar, mayor índice de masa corporal, enfermedad arterial coronaria y tratamiento con terapia inmunosupresora. (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu,

Anstrom, & al, 2012), (Kondoh, Taniguchi, & Katsuta, Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis., 2010), (Judge, Fabre, Adamali, & Egan, 2012), (Kakugawa, Sakamoto, S, & et al, 2016)

#### **2.2.4 Manifestaciones clínicas.**

En pacientes con FPI, una exacerbación aguda generalmente se presenta con dificultad para respirar o empeoramiento de la tolerancia al ejercicio que se desarrolla en días o semanas, pero generalmente menos de un mes (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016), (Simon-Blancal, Freynet, Nunes, & et al, 2012). En una pequeña serie de 11 pacientes, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario promedió aproximadamente 13 días (Kim, Park, Park, Lee, & Colby, 2006). La tos (con o sin producción de esputo) es común, fiebre y síntomas similares a la gripe también pueden estar presentes.

Al examen físico, el paciente puede estar taquipneico y típicamente tendrá estertores bibasales consistentes con el diagnóstico subyacente de FPI.

Los pacientes típicamente muestran alteración del intercambio gaseoso, como se evidencia por una tensión arterial de oxígeno a fracción de oxígeno inspirado ( $PaO_2 / FiO_2$ ) menor a 225 mmHg o una disminución en la  $PaO_2$  de 10 mmHg o más desde el inicio.

Como se señaló anteriormente, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) revela opacidades bilaterales o de vidrio bilaterales superpuestas sobre un fondo de características típicas de TCAR de FPI (p. Ej., Opacidades reticulares bibasales, cambios en panal, bronquiectasias por tracción).

#### **2.2.5 Evaluación diagnóstica.**

Los síntomas y signos de presentación de EA-FPI no son específicos, y la evaluación debe excluir diagnósticos alternativos (p. Ej., Neumotórax, insuficiencia cardíaca,

tromboembolismo venoso) e identificar posibles desencadenantes de EA-FPI, como infección pulmonar o procedimiento pulmonar.

No existen pruebas de estudio de laboratorio, específicos para el diagnóstico de EA en FPI. Dado que la identificación y el manejo de las comorbilidades son fundamentales para el manejo de estos pacientes, es crítica la evaluación cuidadosa de posibles diagnósticos contribuyentes o alternativos. Normalmente obtenemos conteos completos de sangre y células diferenciales, péptido natriurético cerebral, pruebas de troponina en serie, procalcitonina y dímero D sensible. El papel de los marcadores séricos de inflamación y lesión pulmonar no está claro (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016), (Collard, Calfee, Wolters, & et al, 2010). La proteína C-reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son inespecíficas y no han resultado útiles.

Las pruebas de posible infección pulmonar generalmente incluyen hemocultivos, análisis de antígenos urinarios para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella*, prueba rápida de antígeno de influenza en secreciones respiratorias (en la temporada apropiada) y prueba de reacción múltiple en cadena de la polimerasa (PCR) para virus respiratorios (Wootton, Kim, Kondoh, & et al, 2011), (Ushiki, y otros, 2014), (Huie, Olson, Cosgrove, & et al, 2010). Las pruebas rápidas de influenza tienen una especificidad de más del 95 por ciento, pero la sensibilidad es solo 50 a 60 por ciento aproximadamente, por lo que un resultado negativo no excluye la influenza (Gillet, Issartel, Vanhems, & et al, 2002), (Prechter & Gerhard, 1989). La PCR de transcriptasa inversa en tiempo real es la prueba de elección para diagnosticar la influenza, pero requiere un laboratorio y un técnico de laboratorio. Cabe destacar que las troponinas, si bien suelen utilizarse para buscar pruebas de un infarto agudo de miocardio, pueden elevarse en pacientes con una embolia pulmonar moderadamente grande.

### **2.2.6 Imágenes.**

El primer paso suele ser una radiografía de tórax convencional para excluir un neumotórax u otra anomalía que requiera atención inmediata. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), con o sin un protocolo de embolismo pulmonar descartable, es necesaria para una clasificación adecuada de las anomalías del parénquima (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016). Tenemos un umbral muy bajo para realizar una angiografía pulmonar por TC para excluir la embolia pulmonar debido al riesgo significativamente aumentado de tromboembolismo venoso en la FPI (Hubbard, Smith, Le Jeune, Gribbin, & Fogarty, 2008), (Sode, Dahl, Nielsen, & Nordestgaard, 2010), (Sprunger, Olson, Huie, & et al, 2012). La HRCT en pacientes con EA-FPI demostrará hallazgos crónicos típicos de antecedentes de un patrón habitual de neumonía intersticial (p. Ej., Reticulación, bronquiectasia por tracción, cambios en panal) en combinación con anomalías más agudas de opacidad y / o consolidación cristalina aumentadas. Se han descrito los patrones de distribución: periféricos, multifocales y difusos (Akira, Kozuka, Yamamoto, & Sakatani, 2008). Para los pacientes que no pueden someterse a una angiografía pulmonar por TC debido a enfermedad renal, un enfoque alternativo es obtener una exploración de ventilación-perfusión (V/Q), posiblemente con una menor ultrasonografía compresiva de la extremidad si la exploración V/Q es indeterminada.

### **2.2.7 Broncofibroscopía.**

La broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar (BAL) es parte de nuestra evaluación estándar de pacientes con EA-FPI, siempre que el paciente sea clínicamente capaz de tolerar el procedimiento. El papel principal es identificar y caracterizar cualquier infección o malignidad. Al realizar un BAL para este propósito, seleccionamos un subsegmento que parece estar involucrado según los hallazgos de HRCT. Las muestras de BAL se envían para un

amplio espectro de pruebas microbiológicas, que incluyen manchas y cultivos de bacterias, micobacterias y hongos, así como pruebas de PCR multiplex para virus respiratorios.

Las biopsias transbronquiales generalmente no son útiles debido a su pequeño tamaño y no son parte de nuestro estudio estándar. (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016)

Evitar la biopsia pulmonar quirúrgica, la biopsia pulmonar quirúrgica tiene un valor mínimo en EA-FPI. Dado el alto riesgo quirúrgico en esta población de pacientes, no lo recomendamos. (Parambil & Myers, 2005), (Hutchinson, Fogarty, McKeever, & Hubbard, 2016), (Hutchinson, McKeever, Fogarty, Navaratnam, & Hubbard, 2016)

### **2.2.8 Diagnóstico y diagnóstico diferencial.**

El diagnóstico de EA-FPI generalmente se realiza en un paciente con FPI conocida o concurrentemente diagnosticada y con las siguientes características (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016):

- Un deterioro respiratorio agudo, clínicamente significativo, típicamente menor de 1 mes de duración.
- Tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) que demuestra una nueva opacificación y / o consolidación del vidrio triturado bilateral superpuesta sobre un fondo de hallazgos consistentes con la neumonía intersticial habitual.
- Exclusión de la insuficiencia cardíaca y la sobrecarga de líquidos como factores importantes del deterioro

La broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar (BAL) se usa para identificar agentes infecciosos y excluir malignidad. Si bien los criterios de 2007 para EA-FPI requieren la exclusión de la infección, los criterios de 2016 no excluyen posibles factores desencadenantes, como infección, procedimientos / operaciones pulmonares, toxicidad del fármaco y aspiración

(Collard, Moore, Flaherty, & et al, 2007), (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016). Estos desencadenantes potenciales deben tenerse en cuenta, pero no excluyen EA-FPI.

El diagnóstico diferencial de EA-FPI incluye tromboembolismo venoso, infección e insuficiencia cardíaca. Un neumotórax puede complicar la FPI, pero generalmente se reconocería en una radiografía de tórax convencional. La hipertensión pulmonar que se desarrolla como consecuencia de la FPI también está en el diagnóstico diferencial de disnea empeorada, pero no tendría las nuevas opacidades radiográficas asociadas con EA-FPI.

- Tromboembolismo venoso: la FPI se asocia con un aumento significativo del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (Hubbard, Smith, Le Jeune, Gribbin, & Fogarty, 2008), (Sode, Dahl, Nielsen, & Nordestgaard, 2010), (Sprunger, Olson, Huie, & et al, 2012). La sospecha de TEV aumenta en pacientes con obesidad, inmovilización, malignidad y antecedente familiar o previo de TEV.
- Infección: para los pacientes que pueden tolerar el procedimiento, nuestra práctica habitual es realizar una investigación completa de la posible infección pulmonar e iniciar los antibióticos empíricos para la neumonía mientras los estudios están pendientes, tal como se describe.
- Insuficiencia cardíaca: dada la edad promedio de las personas con FPI, una evaluación cardíaca cuidadosa para la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio es apropiada. Por lo general, comenzamos con troponina en serie, péptido natriurético cerebral (BNP) y un electrocardiograma. Un ecocardiograma no es típicamente una evaluación de primera línea, pero puede ser útil para evaluar la insuficiencia cardíaca en un subconjunto de pacientes, como aquellos con características clínicas extratorácicas de insuficiencia cardíaca o un BNP elevado.
- Hipertensión pulmonar: la hipertensión pulmonar, una complicación bien conocida de la FPI, también se presenta con un empeoramiento de la disnea, pero sin aumento de las

opacidades radiográficas. El diagnóstico a menudo se sospecha en pacientes con empeoramiento de la transferencia de gases sin evidencia de empeoramiento de la enfermedad pulmonar intersticial. El BNP plasmático a menudo aumenta, y la ecocardiografía Doppler puede proporcionar una estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar. Un diagnóstico firme requiere un cateterismo cardíaco derecho.

### **2.2.9 Tratamiento.**

La terapia óptima para EA-FPI no se ha establecido. Todos los pacientes requieren cuidados de apoyo para aliviar la hipoxemia y aliviar los síntomas de dificultad para respirar y controlar la tos. La mayoría de los expertos, incluidos nosotros mismos, administran glucocorticoides sistémicos, aunque faltan datos de ensayos aleatorizados. Se han informado otras terapias para tratar EA-FPI en series de casos, pero el diseño del estudio y los números pequeños limitan las conclusiones claras sobre la eficacia y la seguridad de estas intervenciones y enfatizan la necesidad de ensayos aleatorios (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016). Los estudios preliminares con estos agentes se describen a continuación.

### **2.2.10 Medidas de apoyo.**

**Rutina:** las medidas de apoyo para todos los pacientes con EA-FPI incluyen suministro de oxígeno suplementario y alivio de la disnea. Las medidas estándar para la prevención del TEV y la gastropatía por estrés son prudentes.

**Oxigenación:** los pacientes con EA-FPI a menudo tienen un alto requerimiento de oxígeno para mantener una saturación de oxígeno por pulso por encima del 88 por ciento y su alta velocidad de flujo inspiratorio puede dificultar la oxigenación con la cánula nasal estándar de bajo flujo. La oxigenoterapia de alto flujo por cánula nasal puede ser una alternativa razonable para los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda sin hipercapnia que no pueden lograr una SpO<sub>2</sub> adecuada con oxígeno de bajo flujo.

- Alivio de la disnea: para algunos pacientes, tratar la hipoxemia con oxígeno suplementario es suficiente, pero la disnea causada por la FPI puede ser refractaria. Las estrategias de cuidados paliativos pueden ayudar a aliviar la disnea, como se describe a continuación.
- Prevención de la tromboembolia venosa: los pacientes hospitalizados con EA-FPI tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Se deben emplear medidas de rutina para prevenir el TEV en pacientes hospitalizados.
- Terapia antiácido: como se señaló anteriormente, la aspiración ácida se ha implicado como un contribuyente potencial al EA-FPI en base al análisis de los datos de los grupos de placebo de tres ensayos aleatorizados (Lee, Collard, Anstrom, & et al, 2013). No se dispone de datos sobre un posible papel de la terapia antiácido en el contexto de EA-FPI. Por lo general, continuamos indicando cualquier terapia de antiácidos que el paciente haya estado tomando. Para los pacientes que no están bajo terapia antiácida en el momento de la admisión, generalmente seguimos las pautas para la profilaxis de úlceras por estrés.

**Ventilación mecánica:** el papel y la eficacia de la ventilación con presión positiva no invasiva y la ventilación mecánica con volumen corriente bajo no se han estudiado formalmente en EA-FPI. La ventilación mecánica tiene un valor limitado en el paciente con FPI con un deterioro agudo sin un desencadenante tratable definido, con base en las altas tasas de mortalidad y los pobres resultados informados para la ventilación mecánica en la FPI (Rush, Wiskar, Berger, & Griesdale, 2016). Por lo tanto, hacemos todo lo posible para comunicar las limitaciones de la ventilación mecánica al paciente y a su familia.

Múltiples cohortes demuestran un mal pronóstico a corto plazo para los pacientes con EA-FPI ingresados en la UCI y / o ventilados mecánicamente (Rush, Wiskar, Berger, & Griesdale, 2016), (Al-Hameed & Sharma, 2004), (Gaudry, Vincent, Rabbat, & et al, 2014), (Mallick, 2008). En un gran estudio de base de datos de pacientes con FPI hospitalizados en los Estados Unidos, 1703 pacientes fueron tratados con ventilación mecánica y 778 fueron tratados con

ventilación no invasiva (Rush, Wiskar, Berger, & Griesdale, 2016). Entre aquellos con un diagnóstico primario de FPI, la tasa de mortalidad fue del 49 por ciento, independientemente del tipo de soporte ventilatorio. En otros estudios, la mortalidad ha alcanzado el 96 por ciento (Raghu, Collard, Egan, & et al, 2011). Si el paciente opta por realizar una prueba de ventilación mecánica invasiva, puede ser útil establecer los parámetros para suspender el soporte ventilatorio en caso de que el paciente no mejore.

Afortunadamente, todos los pacientes con FPI habrán tenido la oportunidad de conversar con sus médicos sobre los objetivos de la atención antes de la aparición de un EA, para que el paciente, la familia y el médico puedan tomar decisiones acordes con los valores y preferencias del paciente.

**Glucocorticoides:** las directrices internacionales basadas en la evidencia para EA-FPI sugieren la administración de glucocorticoides sistémicos en la mayoría de los pacientes con EA-FPI (Raghu, Collard, Egan, & et al, 2011). No se han realizado ensayos clínicos, por lo que las directrices otorgan gran valor a los informes anecdóticos de los beneficios. Normalmente tratamos la EA-FPI con glucocorticoides en el rango de prednisona 1 mg / kg por día por vía oral a metilprednisolona 1 gramo por día por vía intravenosa durante tres días, seguido de un estrechamiento, según la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Para aquellas personas que parecen tener una respuesta clínica a los glucocorticoides, por lo general los atenuaremos lentamente en el transcurso de semanas o meses, asegurando que no haya recurrencia con un seguimiento cercano.

Múltiples informes describen el uso de glucocorticoides como monoterapia (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016), (Al-Hameed & Sharma, 2004), (Suzuki, Sekine, Yoshida, & et al, 2011), (Tachikawa, Tomii, Ueda, & et al, 2012), (Akira, Hamada, Sakatani, & et al, 1997). Por otro lado, algunos investigadores han informado un enfoque libre de inmunosupresión con resultados similares en EA. (Papisiris, Kagouridis, Kolilekas, & et al, 2015)

Si bien los datos de autopsias y biopsias de esta cohorte suelen demostrar una neumonía intersticial habitual con daño alveolar difuso (DAD), algunos informes describen neumonía organizada concomitante, que puede responder a los glucocorticoides. Además, se puede formular la hipótesis de que la activación de la respuesta inmune desempeña un papel en el deterioro agudo de estos pacientes.

**Antibióticos:** los antibióticos de amplio espectro generalmente se inician en el momento de la presentación ya que los hallazgos radiográficos se superponen con la neumonía. Dada la gravedad de la enfermedad y el mal pronóstico, muchos expertos completan un curso de siete días, incluso si todos los cultivos son negativos. El enfoque busca cubrir ampliamente la presentación, incluida la cobertura atípica. Si los cultivos / pruebas identifican un patógeno específico, reducimos la cobertura de manera apropiada. Para aquellos sin un patógeno, limitamos los antibióticos a un curso de siete días.

Los marcadores biológicos, como la procalcitonina y la proteína C-reactiva (CRP), a veces se utilizan para tratar de distinguir entre las causas bacterianas y no bacterianas de la neumonía. Un ensayo aleatorizado evaluó el uso del tratamiento antibiótico guiado por procalcitonina (PCT) versus la atención estándar determinada por el médico en 61 pacientes con EA-FPI [59]. Este ensayo demostró una duración más corta del uso de antibióticos con la monitorización PCT, mientras que la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general no se modificaron (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016).

**Nintedanib y pirfenidona:** los datos actuales sugieren que el agente antifibrótico, nintedanib, puede ayudar a prevenir las EA (Richeldi, du Bois, Raghu, & et al, 2014), (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016), (Richeldi, Costabel, Selman, & et al, 2011). Desafortunadamente, el valor de agregar o continuar nintedanib o pirfenidona durante una EA sigue siendo desconocido. Nuestra práctica es continuar al paciente en su terapia establecida. Para pacientes que no están en uno de estos agentes, puede ser razonable iniciar uno de los agentes

antifibróticos después de la resolución de la EA. El efecto de nintedanib y pirfenidona sobre la tasa de exacerbaciones se analiza por separado.

**Trasplante de pulmón:** el trasplante de pulmón proporciona un beneficio de supervivencia para pacientes seleccionados que tienen FPI, pero que no se encuentran en medio de una EA. Para aquellos con un deterioro agudo, los riesgos perioperatorios de trasplante son claramente mayores. Para las personas trasplantadas en el contexto de la ventilación mecánica o la estancia en la UCI, tanto las supervivencias de uno como de cinco años después del trasplante de pulmón están disminuidas en comparación con los pacientes estables sometidos a un trasplante electivo. (Yusen, Edwards, Kucheryavaya, & et al, 2015)

Para las personas que aún no se han sometido a la evaluación de un centro de trasplantes, es posible que el trasplante de pulmón urgente no esté disponible debido a tiempo y recursos limitados, y dependería de las conversaciones con el centro asistencial especializado de trasplante de pulmón. En raras ocasiones, en pacientes que ya han sido incluidos en la lista de trasplantes y están hospitalizados en un centro de trasplantes, la oxigenación por membrana extracorpórea puede utilizarse como puente para el trasplante.

La mejor recomendación es que los pacientes con FPI que puedan ser candidatos para un trasplante pulmonar, sean remitidos para su evaluación temprana en el curso de su enfermedad, de modo que se puedan realizar evaluaciones completas mientras el paciente esté estable.

**Cuidados paliativos:** dado el mal pronóstico de los pacientes con EA-FPI, la consulta de cuidados paliativos para aliviar los síntomas y el estrés del paciente y la familia es vital. Usamos rutinariamente los servicios de cuidados paliativos como una capa adicional de apoyo psicosocial para estos pacientes. La paliación de la disnea es un componente importante de la atención al final de la vida. Las estrategias paliativas para reducir la disnea en un paciente individual pueden incluir técnicas de relajación, enfriamiento facial con un ventilador, opiáceos, benzodiazepinas y, a veces, ventilación no invasiva. Algunos estudios han sugerido

un papel de la ventilación no invasiva para reducir la disnea, aunque esto requiere una discusión clara de los objetivos de la atención, especialmente en pacientes que prefieren no seguir tratamientos que prolongan la vida. La paliación de la disnea se analiza por separado.

La tos también puede ser un síntoma preocupante que puede beneficiarse de un enfoque paliativo.

### **2.2.11 Pronóstico.**

La EA-FPI augura un mal pronóstico para los pacientes con esta enfermedad pulmonar fibrótica progresiva. La EA precede aproximadamente al 40 por ciento de las muertes por FPI (Kondoh, Taniguchi, & Katsuta, 2010), (Natsuizaka, Chiba, Kuronuma, & et al, 2014), y la mediana de supervivencia después de una EA es de aproximadamente tres a cuatro meses (Travis, Costabel, Hansell, & et al, 2013), (Song, Hong, Lim, Koh, & Kim, 2011). Las enfermedades más graves (menor capacidad vital forzada inicial y capacidad difusa del pulmón para el monóxido de carbono), así como hallazgos más extensos de la tomografía computarizada y una peor oxigenación en la presentación se asocian con un peor resultado (Akira, Kozuka, Yamamoto, & Sakatani, 2008), (Fujimoto, Taniguchi, Johkoh, & et al, 2012). La insuficiencia respiratoria que resulta en la necesidad de ventilación mecánica o ventilación no invasiva tiene un pronóstico extremadamente pobre. (Rush, Wiskar, Berger, & Griesdale, 2016), (Al-Hameed & Sharma, 2004), (Gaudry, Vincent, Rabbat, & et al, 2014), (Mallick, 2008)

Los marcadores séricos como el lactato deshidrogenasa, el antígeno Curbs von Lungren 6, la elastasa de los neutrófilos, los fibrocitos circulantes y los anticuerpos de la proteína de choque contra el calor pueden tener valor pronóstico, pero no se recomiendan para uso clínico rutinario hasta que más estudios validen su utilidad. (Moeller, Gilpin, Ask, & et al, 2009), (Kahloon, Xue, Bhargava, & et al, 2013)

### 2.2.12 Instrucciones futuras.

Se espera que la definición revisada de EA-FPI permita a los investigadores probar nuevas hipótesis de los mecanismos fisiopatológicos y también enfoques novedosos para la detección y el tratamiento en ensayos clínicos bien diseñados (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016). Los estudios observacionales han examinado los siguientes tratamientos, a veces con controles no tratados históricos o paralelos:

- Ciclosporina: pequeñas series retrospectivas han sugerido un ligero beneficio de supervivencia a la ciclosporina añadida a los glucocorticoides sistémicos en comparación con aquellos tratados sin ciclosporina. (Homma, Sakamoto, Kawabata, & et al, 2005), (Sakamoto, y otros, 2011), (Inase, Sawada, Ohtani, & et al, 2003)
- Rituximab con intercambio terapéutico de plasma: en una pequeña serie de siete pacientes críticamente enfermos con EA-FPI, se realizó el intercambio plasmático terapéutico (TPE) el día uno y de cuatro a ocho veces adicionales, y rituximab se administró dos veces (aproximadamente los días 5 y 15) (Donahoe, Valentine, Chien, & et al, 2015). La metilprednisolona de pulso se administró el día 1 seguido de un estrechamiento de prednisona durante 3 semanas. Cuatro pacientes adicionales recibieron TPE, rituximab, glucocorticoides y también inmunoglobulina intravenosa 0.5 mg / kg / día los días 16 a 19. La supervivencia de un año fue 46 +/- 15 por ciento en comparación con 5 por ciento entre los controles históricos.
- Tacrolimus: Quince pacientes con EA-FPI fueron tratados con metilprednisolona con terapia de pulso con (n = 5) o sin (n = 10) tacrolimus oral (Horita, Akahane, Okada, & et al, 2011). Cuatro pacientes en el grupo de tacrolimus sobrevivieron en comparación con uno del grupo sin tacrolimus.
- Hemoperfusión con fibra inmovilizada con polimixina-B: la hemoperfusión con fibra inmovilizada con polimixina B se desarrolló para eliminar la endotoxina, pero también

puede eliminar las citocinas que contribuyen a la lesión pulmonar (Abe, Azuma, Mukae, & et al, 2012), (Tachikawa, Tomii, Ueda, & et al, 2012), (Oishi, Mimura-Kimura, Miyasho, & et al, 2013). En una serie retrospectiva de 160 pacientes con EA-FPI que se sometieron a esta terapia, la oxigenación mejoró después del segundo tratamiento (Abe, Azuma, Mukae, & et al, 2012). Las tasas de supervivencia de uno y tres meses fueron del 70 y 34 por ciento, respectivamente. La mayoría de los pacientes también recibieron altas dosis de glucocorticoides sistémicos.

- Trombomodulina recombinante intravenosa: una hipótesis es que la coagulación desordenada y la fibrinólisis contribuyen a la patogénesis de la EA-FPI. Trombomodulina soluble humana recombinante (rhTM), propiedades antiinflamatorias, anticoagulantes y antifibrinolíticas. Los estudios preliminares sugieren un efecto beneficioso en la EA-FPI (Isshiki, y otros, 2015), (Tsushima, Yamaguchi, Kono, & et al, 2014), (Kataoka, Taniguchi, Kondoh, & et al, 2015). En una serie, 20 pacientes que recibieron rhTM, 0,06 mg / kg / día por vía intravenosa se compararon con controles históricos. Todos los pacientes recibieron metilprednisolona durante tres días seguidos por un estrechamiento oral de glucocorticoides y ciclosporina 3 mg / kg / día. La mortalidad a los tres meses fue del 30 por ciento después de la rhTM y del 65 por ciento en el grupo sin trombomodulina.
- Estas intervenciones requieren un estudio adicional antes de la implementación generalizada. Puede obtener información sobre ensayos clínicos en curso en [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov).

### **2.2.13 Resumen y recomendaciones.**

- La definición exacta de una exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar idiopática (EA-FPI) es un trabajo en progreso, pero se proponen las siguientes características : un diagnóstico conocido de FPI (el diagnóstico puede hacerse en el momento) de deterioro respiratorio agudo); empeoramiento agudo (típicamente menos de un mes de duración); tomografía

computarizada del tórax con nueva opacificación y / o consolidación bilateral del vidrio triturado superpuesto a un fondo de hallazgos consistentes con neumonía intersticial habitual (opacidades reticulares bibasales asociadas con cambios en el panal y bronquiectasias por tracción); y la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos no explican completamente el empeoramiento.

- La evaluación de los pacientes que se presentan con EA debe centrarse en identificar las causas contribuyentes o alternativas de la disminución, como el tromboembolismo venoso (TEV), la infección y la insuficiencia cardíaca. Las pruebas de laboratorio útiles incluyen la obtención de un recuento sanguíneo completo y recuento celular diferencial, péptido natriurético cerebral, pruebas de troponina en serie, procalcitonina y dímero D sensible. Además, las pruebas de posible infección pulmonar incluyen cultivos de sangre, análisis de antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *Legionella*, prueba rápida de antígeno de influenza en secreciones respiratorias (en la temporada apropiada) y prueba de reacción múltiple en cadena de la polimerasa (PCR) para virus respiratorios.
- El tratamiento debe incluir tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en todos los pacientes. Tenemos un umbral bajo para obtener una angiografía pulmonar por TC para descartar una embolia pulmonar.
- Realizamos una broncoscopia con lavado broncoalveolar para evaluar la infección pulmonar y la malignidad, si el paciente tolerará el procedimiento. Las biopsias transbronquiales o las biopsias de pulmón abierto no están indicadas.
- El tratamiento inicial de la EA en todos los pacientes debe consistir en oxígeno suplementario y paliación de la dificultad para respirar. Además, sugerimos el tratamiento empírico con glucocorticoides sistémicos (Grado 2C). La dosis habitual varía desde prednisona 1 mg / kg por día por vía oral a metilprednisolona 1 gramo por día durante tres

días, seguido de un estrechamiento de la prednisona, según la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

- Iniciamos antibióticos de amplio espectro, incluida la cobertura atípica, en el momento de la presentación. El tratamiento con antibióticos se adapta si se identifica un organismo. De lo contrario, continuamos el tratamiento durante siete días, luego suspender el tratamiento.
- No hay datos que examinen una función de nintedanib o pirfenidona durante una EA-FPI. Nuestra práctica es continuar pacientes en su régimen inicial, pero no iniciar terapia de novo durante la exacerbación aguda.
- Las pautas actuales basadas en la evidencia y nuestra propia práctica desaconsejan el uso de ventilación mecánica en la mayoría de los pacientes, dado el pronóstico extremadamente precario. Las discusiones tempranas sobre los objetivos de la atención son apropiadas, y las decisiones deben tomarse de forma individual.
- El trasplante de pulmón para la EA-FPI generalmente se limita a los pacientes que se han sometido previamente a una evaluación de trasplante. Sin embargo, conlleva un riesgo significativo y a menudo no es factible en medio de una EA-FPI. Los pacientes con FPI que pueden ser candidatos para un trasplante de pulmón deben derivarse para una evaluación temprana en el curso de su enfermedad, de modo que se puedan realizar evaluaciones completas mientras el paciente esté estable.
- La consulta de cuidados paliativos es un adyuvante útil para los pacientes y sus familias. Los objetivos de la atención deben discutirse con todos los pacientes con FPI en entornos ambulatorios.
- La AE-FPI precede aproximadamente el 40 por ciento de las muertes por FPI y augura un mal pronóstico. La mediana de supervivencia después de una EA-FPI es de aproximadamente tres a cuatro meses.

### 2.2.14 Definición conceptual de términos.

**Fibrosis Pulmonar Idiopatica:** (FPI) es una enfermedad crónica y mortal que se caracteriza por una disminución progresiva de la función pulmonar. El término fibrosis pulmonar hace referencia a la cicatrización del tejido pulmonar y es la causa del agravamiento de la disnea (falta de aliento). La fibrosis normalmente se asocia con un mal pronóstico. El término «idiopático» se utiliza debido a que aún se desconoce la causa de la fibrosis pulmonar.

**Exacerbacion Aguda: (EA)** Es el aumento transitorio de la gravedad de un síntoma de forma aguda o de una enfermedad. Depende unas veces del curso propio de la afección y otras obedece a verdaderas complicaciones.

**Criterios de Exacerbacion Aguda de Fibrosis Pulmonar Idiopatica (EA-FPI):** Los criterios de diagnóstico son las siguientes:

- Un diagnóstico conocido de FPI (el diagnóstico puede hacerse en el momento del deterioro respiratorio agudo).
- Empeoramiento agudo, "típicamente menos de un mes de duración".
- Tomografía computarizada del tórax con nueva opacificación y / o consolidación bilateral del vidrio triturado superpuesto a un fondo de hallazgos compatibles con la neumonía intersticial habitual (opacidades reticulares bibasales asociadas con cambios en el panal y bronquiectasias por tracción).
- La insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos no explican completamente el empeoramiento.

**Manifestacion Clínica de EA-FPI:** En pacientes con FPI, una exacerbación aguda generalmente se presenta con dificultad para respirar o empeoramiento de la tolerancia al ejercicio que se desarrolla en días o semanas, pero generalmente menos de un mes (Collard, Ryerson, Corte, & et al, 2016), (Simon-Blancal, Freynet, Nunes, & et al, 2012). En una pequeña serie de 11 pacientes, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso

hospitalario promedió aproximadamente 13 días (Kim, Park, Park, Lee, & Colby, 2006). La tos (con o sin producción de esputo) es común, fiebre y síntomas similares a la gripe también pueden estar presentes.

**Hemograma:** Es la biometría hemática de importancia en los diagnósticos básicos. Es un cuadro de fórmulas sanguíneas en el que se expresan cantidad, proporción y variaciones de los elementos sanguíneos.

**Hemograma patológico:** Se considera hemograma patológico a aquellos análisis donde los recuentos de los elementos sanguíneos muestran proceso infeccioso, específicamente la cantidad de leucocitos menores de 4,000 o mayores de 10,000mil/mm<sup>3</sup>, con o sin desviación a la izquierda.

**Corticoides:** Son una variedad de hormonas del grupo de los esteroides (producida por la corteza de las glándulas suprarrenales) y sus derivados. Los efectos de los corticosteroides pueden dividirse en glucocorticoide y mineralocorticoide.

Los corticosteroides están implicados en una variedad de mecanismos fisiológicos, incluyendo aquellos que regulan la inflamación, el sistema inmunitario, el metabolismo de hidratos de carbono, el catabolismo de proteínas, los niveles de electrolíticos en plasma y, por último, los que caracterizan la respuesta frente al estrés.

Estas sustancias pueden sintetizarse artificialmente y tienen aplicaciones terapéuticas, utilizándose principalmente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras y a sus efectos sobre el metabolismo.

**Comorbilidad:** Es la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.

El estudio se ha desarrollado tomando en cuenta el impacto social que generan los resultados de la investigación al identificar los factores asociados relacionados con la hospitalización

en la exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar idiopática y programar actividades para prevenir la ocurrencia del padecimiento en las personas que reciban el tratamiento médico.

### **2.3 Aspectos de responsabilidad social y medio ambiental**

El estudio se ha desarrollado tomando en cuenta el impacto social que generan los resultados de la investigación al identificar los factores asociados relacionados con la hospitalización en la exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar idiopática y programar actividades para prevenir la ocurrencia del padecimiento en las personas que reciban el tratamiento médico.

### **2.4 Marco filosófico**

La presente investigación tiene sus inicios cuando los pacientes que atendemos en el Hospital Alberto Sabogal del Callao, con diagnóstico de FPI presentan exacerbaciones agudas motivándoles como parte del tratamiento su hospitalización, y la mayor causa de estas son por infecciones. Al revisar las historias clínicas de los pacientes con FPI, tanto en consultorio externo como en hospitalización, observamos que la mayoría recibe corticoides para que cumplan una de sus funciones más importantes de ser antiinflamatorios y mejorar el funcionamiento alveolo-pulmonar. Entonces nos encontramos ante una disyuntiva, la indicación de corticoides va dirigido a mejorar el funcionamiento alveolar y por ende la cantidad de oxígeno necesario para los pacientes, esto es mejoría clínica, pero por otro lado estamos disminuyendo su estado inmunológico que va a condicionar la presencia de procesos infecciones que incluso los va a llevar a su hospitalización, incremento de incidencia e incluso puede ser causa de muerte. La gran mayoría de medicamentos aparte del motivo de indicación, también van a producir efectos secundarios que van a ser más perjudiciales que la utilidad que ellas brindan. Entonces surge el cuestionamiento de utilizar las medicinas como dicen las guías y/o protocolos para dar tratamiento a los pacientes, o preferimos suspenderlas e indicar otros

medicamentos tal vez de menor eficacia y menores efectos secundarios para llevar a la mejoría del paciente.

Se necesitan mayores trabajos de investigación para tener mayor conocimiento científico y dar el tratamiento ideal, sabemos que cada paciente es una enfermedad y como tal debemos tratar al paciente con su enfermedad que es muy diferente a otro paciente que tenga alguna enfermedad, pero no debe recibir el mismo tratamiento por la particularidad, idiosincrasia de cada paciente. A raíz de estas preguntas investigamos a los pacientes que fueron hospitalizados en el hospital Sabogal y estudiamos cuales fueron las causas por las cuales presentas exacerbaciones en un lapso de 11 años, desde el 2005 al 2015.

### III. Método

#### 3.1 Tipo de investigación

**Descriptivo:** Se recolectaron datos de las historias clínicas de los pacientes del sistema de gestión hospitalaria que tengan el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática, donde se hallan los datos que vamos a investigar.

**Retrospectivo:** Todos los diagnósticos de EA-FPI, fueron dados antes del estudio de investigación y hallados en las historias clínicas desde el año 2005 hasta el 2015.

**Transversal:** Se tomaron datos en un solo momento temporal, medir la magnitud y distribución de la FPI en un momento dado.

**Observacional:** No existe ninguna manipulación de datos obtenidos.

**Estadística descriptiva:** Se utilizó la técnica matemática que obtiene, organiza, presenta y describe un conjunto de datos por el propósito de facilitar el uso generalmente de tablas, medidas numéricas o gráficas. Además, calcula parámetros estadísticos como las medidas de centralización y de dispersión que describen el conjunto estudiado.

#### 3.2 Población y muestra

La población de estudio fueron todos los pacientes con el Diagnóstico de FPI que ingresaron a hospitalización por presentar exacerbación aguda de la enfermedad, que es en total 136 pacientes desde el año 2005 al 2015.

##### 3.2.1 Criterios de inclusión.

Todos los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna o Neumología con el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática con CIE 10:84.9, que fueron confirmados radiológicamente o tomográficamente en los períodos desde el 2005 hasta el 2015.

### **3.3.2 Criterios de exclusión.**

Pacientes con exacerbación mayor de 30 días.

## **3.3 Hipótesis**

### **3.3.1 Hipótesis general.**

La hospitalización de los pacientes con EA-FPI se asocia con mayor frecuencia en pacientes varones que presentan: enfermedades concomitantes, uso de corticoides, edad avanzada y enfermedad avanzada.

### **3.3.2 Hipótesis específicas.**

- El género masculino se asocia significativamente en la presentación de EA-FPI para su hospitalización.
- Los pacientes de mayor edad presentan mayor cantidad de EA-FPI motivando su hospitalización.
- Los pacientes con mayor cantidad de comorbilidades, serán los que tendrán mayor cantidad de ingresos a hospitalización por EA-FPI.
- Los pacientes que tengan mayor tiempo de enfermedad de FPI, tendrán mayor frecuencia de EA y su hospitalización.
- Los pacientes que presenten hemograma patológico al momento de ingreso tendrán mayor frecuencia de hospitalización.
- Los pacientes que utilizan corticoides antes del ingreso a hospitalización tendrán mayor posibilidad de hospitalización por EA.FPI.
- Los pacientes con enfermedades infecciosas son el mayor porcentaje de ingreso a hospitalización.

### **3.4 Operacionalización de variables**

Variable Independiente (VI): Factores asociados a Hospitalización

- Edad
- Género
- Comorbilidad
- Hemograma
- Uso de corticosteroides

Variable Dependiente (VD): Fibrosis Pulmonar Idiopática

- Diagnóstico de ingreso
- Tiempo de fibrosis pulmonar
- Exacerbación aguda

### **3.5 Instrumentos**

Se realizó la revisión de historias clínicas de todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de ingreso y egreso de FPI, confirmado por revisión tomográfica de criterios de diagnóstico de FPI así como de EA-FPI, de acuerdo al registro de historias clínicas en el Sistema de Gestión Hospitalaria de la Red Asistencial Sabogal desde el año 2005 al 2015, se enumeraron las fichas, tomando los datos de nombres completos, número de seguro social, número de Historia Clínica, edad, sexo, tiempo de enfermedad de FPI, uso de corticoides, hemogramas normales y patológicos, enfermedades concomitantes y diagnósticos de ingreso. Los datos se llevaron a la base de datos para su elaboración estadística SPSS VS 24.

### **3.6 Procedimiento**

- Con el permiso de la Dirección del Hospital para realizar el trabajo de investigación, solicitamos la relación de todos los pacientes que fueron internados en los servicios de Medicina Interna y Neumología con el diagnóstico de FPI desde el año 2005 hasta el 2015.
- Las historias clínicas desde el 2005 hasta el 2013 se encontraron almacenados en el depósito situado en el Jr Buenos Aires 356 en el Distrito de Independencia y luego se acudió a la oficina de Archivos del Hospital Sabogal situado en el Jr Colina 1081 Bellavista Callao.
- Seleccionamos las historias clínicas que tenían los criterios de elegibilidad y se pueda obtener los datos del Anexo 1, Ficha de recolección de datos.

### **3.7 Análisis de datos**

Una vez reclutadas las fichas de datos, éstos fueron trasladados y consolidados a una matriz en formato Excel, a fin de poder ser transportados al programa estadístico SPSS versión 24 para su procesamiento, análisis e interpretación respectiva.

## IV. Resultados

### 4.1. Contrastación de hipótesis

#### Hipótesis general

H: La hospitalización de los pacientes con EA-FPI se asocia con mayor frecuencia en pacientes varones que presentan: enfermedades concomitantes, uso de corticoides, edad avanzada y enfermedad avanzada.

Ho: La hospitalización de los pacientes con EA-FPI no se asocia con mayor frecuencia en aquellos pacientes varones que presentan: enfermedades concomitantes, uso de corticoides, edad avanzada y enfermedad avanzada.

#### Comprobación de la hipótesis

Para la contrastación de las hipótesis se realizó un análisis exploratorio y descriptivo de las variables analizadas. Asimismo, se aplicó la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson para determinar la asociación entre factores asociados a la hospitalización de pacientes: género, edad, comorbilidades, hemograma y uso de corticosteroides y la Fibrosis Pulmonar Idiopática del Hospital Alberto Sabogal Sologrurten durante el año 2005 al 2015. A través de las pruebas estadísticas se determinó estadísticamente que existe asociación entre factores asociados a la hospitalización: género, edad, comorbilidades, hemograma y uso de corticosteroides en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática del Hospital Alberto Sabogal Sologrurten durante el año 2005 al 2015. Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula (*Tabla 8*).

## 4.2 Análisis e interpretación

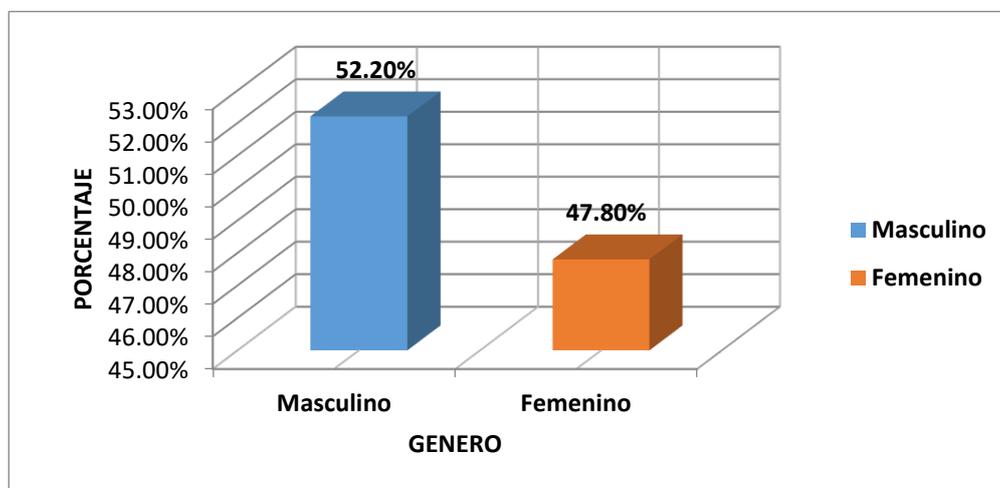
### 4.2.1 Variable Independiente (VI): Factores Asociados a Hospitalización

**Tabla 1**

*Género de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.*

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	71	52,2
Femenino	65	47,8
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.



*Figura 1. Género de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática al Hospital Alberto Sabogal Sologuren. 2005-2015.*

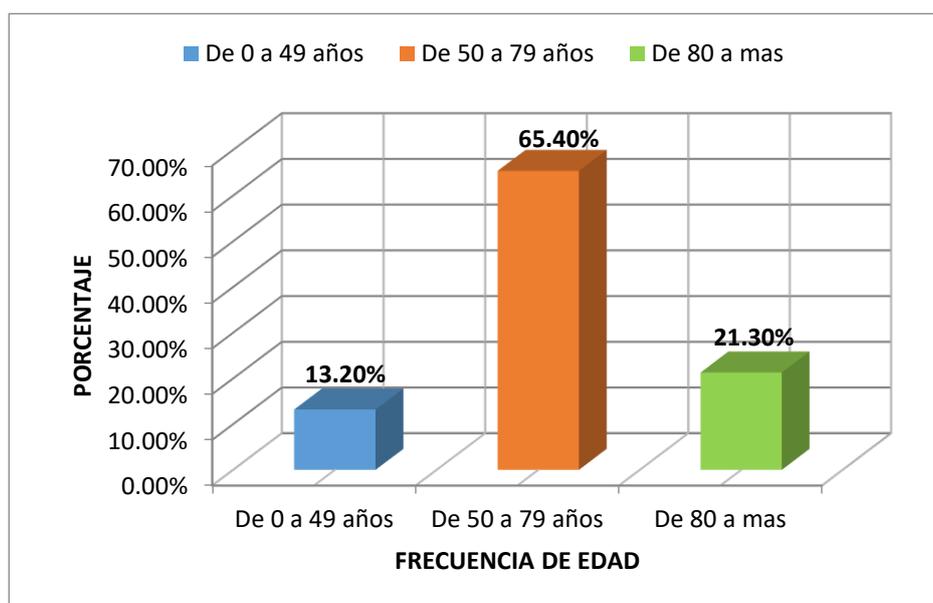
Los pacientes con EA-FPI que se hospitalizaron en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde el 2005 al 2015, eran de género masculino (52.2%), mientras que del género femenino (47.8%).

**Tabla 2**

*Frecuencia de edad de pacientes hospitalizados con Fibrosis Pulmonar Idiopática al Hospital Alberto Sabogal Sologuren. 2005-2015.*

<b>Frecuencia edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
De 0 a 49 años	18	13,2
De 50 a 79 años	89	65,4
De 80 a mas	29	21,3
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.



*Figura 2. Frecuencia de edad de pacientes hospitalizados con Fibrosis Pulmonar Idiopática al Hospital Alberto Sabogal Sologuren. 2005-2015.*

La mayor concentración de pacientes hospitalizado con EA-FPI corresponde a pacientes entre las edades de 50 y 79 años (65 %), seguidos de los mayores de 80 años (21%) y los menores de 50 años (13%).

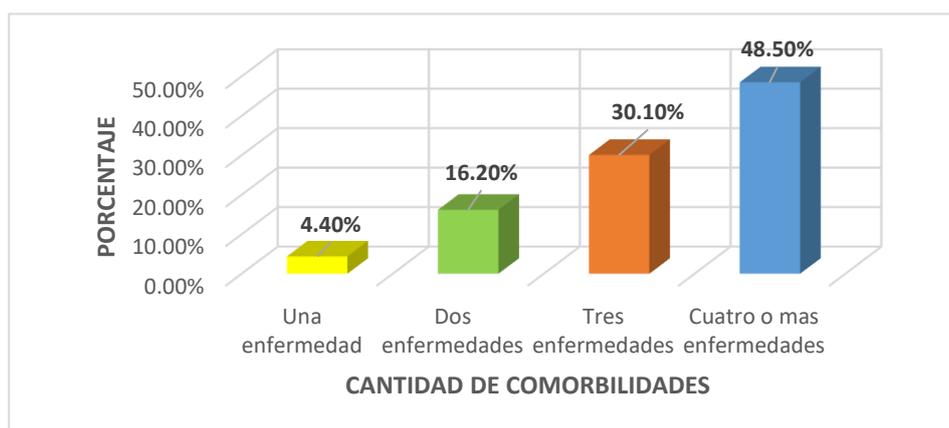
**Tabla 3**

*Cantidad de Comorbilidades de pacientes Internados al Hospital*

*Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015.*

<b>Cantidad Comorbilidades</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Cuatro o mas enfermedades	66	48,5
Tres enfermedades	41	30,1
Dos enfermedades	22	16,2
Una enfermedad	6	4,4
Ninguna	1	0,7
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.



*Figura 3. Cantidad de Comorbilidades de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015.*

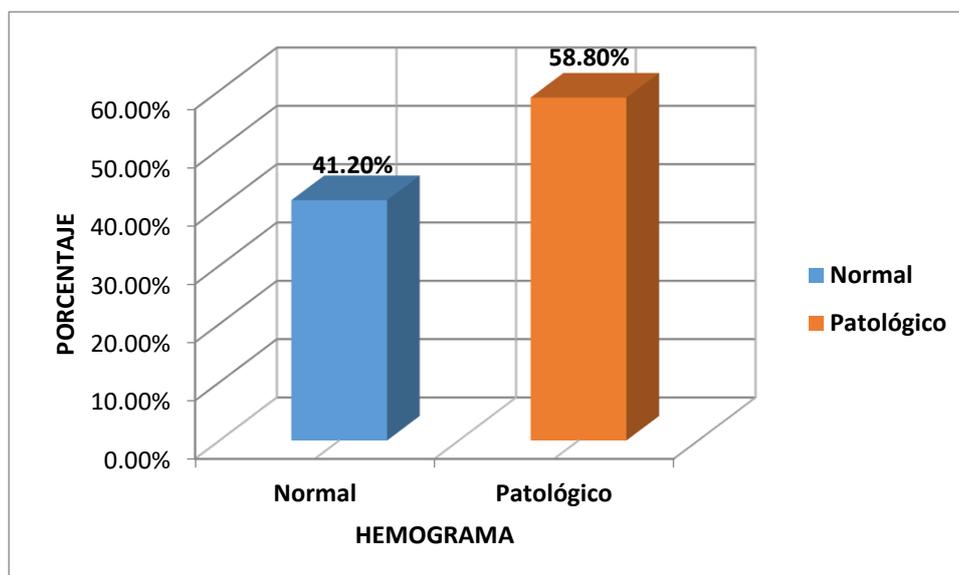
Podemos observar que los pacientes de mayor ingreso a hospitalización son los que tenían cuatro o más enfermedades (49%) y las patologías de mayor frecuencia con Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, tuberculosis y enfermedad obstructiva crónica, seguidas con tres enfermedades (30.10%), con 2 enfermedades concomitantes (16.20%), con una enfermedad (4.4%), solo un paciente no presentaba enfermedad concomitante.

**Tabla 4**

*Hemogramas normales y patológicos de pacientes que fueron internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.*

<b>Hemogramas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Normal	56	41,2
Patológico	80	58,8
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.



*Figura 4.* Hemogramas normales y patológicos de pacientes que fueron internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.

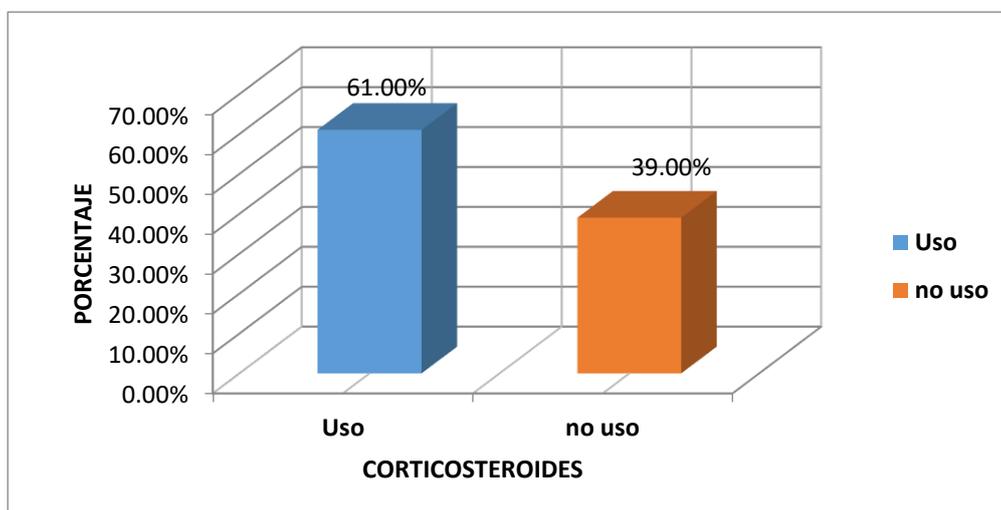
De los 136 pacientes que ingresaron al hospital Alberto Sabogal desde el 2005 al 2015, 80 hospitalizados presentaron hemograma patológico (58.8%) y 56 presentaron hemograma normal (41.2%).

**Tabla 5**

*Utilización de corticosteroide de los pacientes al ingreso de internamiento al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.*

<b>Corticosteroide</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Uso	83	61,0
No uso	53	39,0
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.



*Figura 5. Utilización de corticosteroide de los pacientes al ingreso de internamiento al Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.*

Los pacientes con EA-FPI que fueron internados al Hospital Sabogal que estuvieron utilizando corticosteroides antes del ingreso fueron (61%) mientras que los que no lo estaban empleando (39%).

#### 4.2.2 Variable dependiente (VD): Fibrosis Pulmonar Idiopática

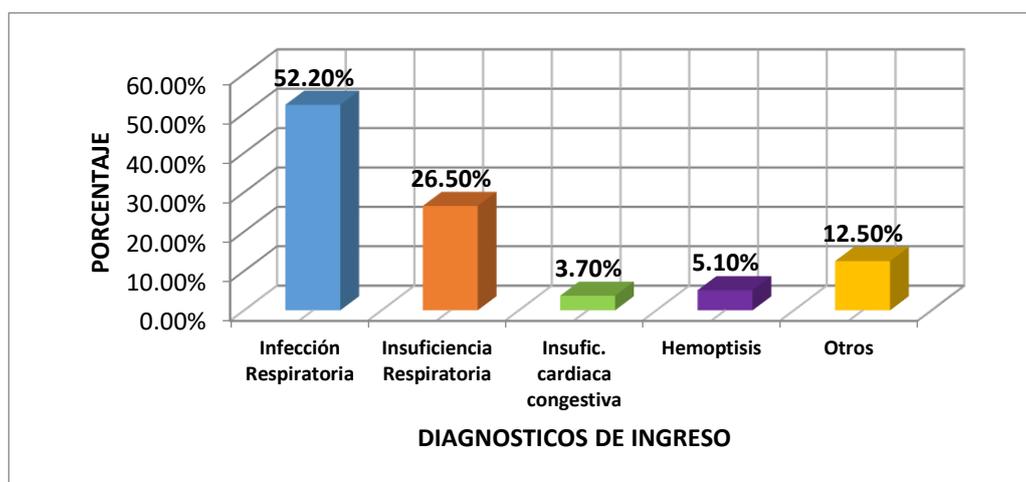
**Tabla 6**

*Diagnósticos de ingreso de pacientes Internados al Hospital Alberto*

*Sabogal Sologuren desde 2005-2015.*

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Infección Respiratoria	71	52,2
Insuficiencia Respiratoria	36	26,5
Insufic. cardiaca congestiva	5	3,7
Hemoptisis	7	5,1
Otros	17	12,5
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015.



*Figura 6.* Diagnósticos de ingreso de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015.

El diagnóstico de ingreso de los pacientes con EA-EPI presentaron infección de vías respiratorias y representa la mitad de todos los ingresos (52%), la insuficiencia respiratoria (26%) y la hemoptisis (5%), es decir la tercera parte de los ingresos correspondían a causas desconocidas (31%).

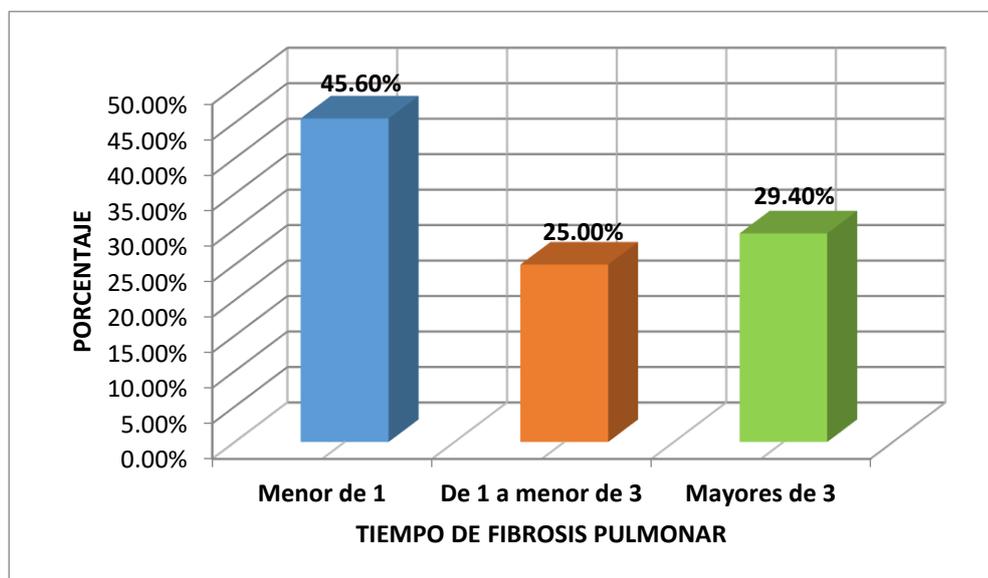
**Tabla 7**

*Tiempo de fibrosis pulmonar de pacientes Internados al Hospital Alberto*

*Sabogal Sologuren desde 2005-2015*

<b>Tiempo de fibrosis pulmonar</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Menor de 1 año	62	45,6
De 1 a menor de 3 años	34	25,0
Mayores de 3 años	40	29,4
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015



**Figura 7.** Tiempo de fibrosis pulmonar de pacientes Internados al Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde 2005-2015.

La mayor concentración de ingresos a hospitalización por EA-FPI corresponde a los menores de 1 año (45.59%), esto significa que la mitad de los ingresos ya presentaron las exacerbaciones agudas en el primer año de enfermedad, seguidos de mayores de 3 años (29.41%) y luego de entre 1 a 3 años de enfermedad fibrótica (25%).

### 4.2.3 Valores estadísticos y significancia de la Prueba de Chi-cuadrado

**Tabla 8**

*Valores estadísticos y significancia de la Prueba Chi-cuadrado, Factores asociados a hospitalización en Pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática. Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015*

Factores asociados a hospitalización	Fibrosis Pulmonar Idiopática. Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2005-2015	
	Valor estadístico	Sig. asintótica (bilateral)
Género	14,879	<b>0,003</b>
Edad	11,986	<b>0,002</b>
Comorbilidad	15,820	<b>0,004</b>
Hemograma	13,680	<b>0,003</b>
Uso de corticosteroides	11,765	<b>0,002</b>

La prueba Chi-cuadrado es significativa para valores menores a 0,05.

En la Tabla 8, se presentan los valores estadísticos y significancia de la Prueba Chi-cuadrado aplicado a los factores asociados a la hospitalización: género, edad, comorbilidades, hemograma y uso de corticosteroides en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática del Hospital Alberto Sabogal Sologuren durante el año 2005 al 2015.

## V. Discusión de resultados

### 5.1 Discusión

En los antecedentes de la investigación, en el estudio de Joao de Andrade (2015), manifiesta, dentro de sus conclusiones, que hubo incertidumbre o desacuerdo entre los investigadores con relación al diagnóstico o la clasificación de los eventos clínicos, en nuestro trabajo nosotros obtuvimos pacientes que ya fueron diagnosticados con los criterios actuales de diagnóstico por la que no tuvimos estas dificultades.

La investigación de Papiris S.A. (2015), concluye que la historia de inmunosupresión antes de presentar la EA-FPI, influye negativamente en la supervivencia, evitar los esteroides en pacientes con FPI puede favorecer la historia natural de la enfermedad. En nuestra investigación encontramos que existe mayor tendencia de presentar EA y su hospitalización a los pacientes que están utilizando corticoides en un 61%, mientras que el 39% no lo estaba utilizando.

En el estudio de Ushiki A. (2014), en pacientes con enfermedad fibrótica pulmonar y una disminución respiratoria aguda, la evaluación diagnóstica detallada reveló una posible etiología infecciosa hasta en un tercio de casos, mientras que en nuestro estudio encontramos que el 52% ingresaron con infección respiratoria, cantidad superior al estudio de Ushiki, posiblemente por la cantidad de pacientes que ellos estudiaron que fue de 27, y nuestro estudio fueron 136 pacientes confirmados por RM con EPI.

En el estudio de Atkins C.P. (2014), la mayoría de los datos de infección fueron escasos, desconociendo las dosis bajas de corticoides y la gravedad de la enfermedad, en nuestro estudio el 52% de las exacerbaciones agudas fueron causados por infecciones respiratorias sin considerar la gravedad del proceso infeccioso, pero con todas las indicaciones para ser hospitalizadas, pero no consideramos las dosis de corticoides solo el uso o no uso de los

corticoides, concluyendo que el 61% estuvo utilizando antes de su ingreso y el 39% no lo utilizó.

En la investigación de Simon-Blancal V. (2012), las conclusiones fueron que las EA se presentan en mayor prevalencia durante el invierno y primavera, así como que el tiempo de ingreso y el inicio del tratamiento es un nuevo factor pronóstico, recomendando que el diagnóstico debe ser lo más rápido posible para el tratamiento. Nuestro estudio no evaluó las estaciones de mayor prevalencia de las EA de la EPI, así como el diagnóstico temprano ya que los pacientes que evaluamos tenían otros criterios de inclusión al estudio.

En la investigación de Song J.W. (2011), donde revisaron retrospectivamente a 461 pacientes con FPI, manifiestan que se ha reconocido bien la incidencia y los resultados son muy variables y se desconocen los factores de riesgo. La EA fue tratada como motivo de ingreso a hospitalización independientemente a otros motivos como la infección y en nuestro estudio la infección respiratoria fue motivo de EA y causa de la mitad de los ingresos al internamiento. El estudio también trata de tasa de mortalidad intrahospitalaria que no fue tratado en nuestro estudio, así como la tasa de supervivencia. Nos indican también que la EA fue predictor significativo de supervivencia deficiente después del diagnóstico inicial, así como la edad, el uso de esteroides con o sin terapia citotóxica y nuestro estudio nos indica que la edad en la que se presentan mayor EA en la población entre las edades de 50 y 79 años de edad con un 69% y los que utilizaron esteroides en un 61% también fueron hospitalizados.

En el estudio de Undurriaga P.A. (2015), investigación que se realizó en Chile, nos manifiesta que existe predominio en el sexo masculino y en las edades avanzadas, y en nuestro trabajo encontramos que hay un discreto predominio de masculinos (52,2), sobre femeninos (47,8), pero en las edades entre 50 a 79 (69%) mayor predominio, también puede ser por la cantidad de pacientes entre estas edades que fueron hospitalizados.

## 5.2 Conclusiones

Las conclusiones que presentamos en el presente estudio son:

- El género masculino tiene mayor influencia en la presentación de EA-EPI, (52.2%), (47.8%) respectivamente.
- Los pacientes entre 50 y 79 años son los que más se hospitalizan por EA-FPI (65%).
- La mayoría o mitad de los pacientes hospitalizados presentan cuatro o más enfermedades concomitantes con 49%, disminuyendo progresivamente en 30% a los que tienen tres enfermedades, 16% con dos y 4% los que tienen una sola enfermedad.
- Existe una concordancia entre los pacientes que utilizaron el corticoide (61%) y que presentaron hemograma patológico (58.8%) contra los que no lo usaron (39.9%) con hemograma normal (41.9%) al ingreso de la hospitalización.
- La mayor cantidad de pacientes que se internaron por EA-FPI, fueron diagnosticados de la enfermedad menos de un año (45.6%), seguidos los mayores de 3 años (29.4%), luego los de 1 a 3 años de tiempo de enfermedad (25%), rechazando nuestra hipótesis que a mayor tiempo de enfermedad, es mayor el ingreso a hospitalización.
- El principal motivo de EA-FPI fue la infección respiratoria (52%), mientras que el segundo fue de causa desconocida que presentaron insuficiencia respiratoria (26%) y hemoptisis (5%), es decir el 31% de causa desconocida.

## 5.3 Recomendaciones

- Realizar estudios en una población mayor para confirmar resultados.
- Continuar con estudios para identificar las causas desconocidas por las que se presentan EA-EPI.
- Hacer la promoción de la enfermedad debida por la importancia y repercusiones con la salud poblacional.

- Realizar estudio en los lugares donde las poblaciones tienen mayor contaminación ambiental.
- Hacer estudios en nuestras regiones del Perú.
- Realizar programas de rehabilitación complejos que incluyan condiciones aeróbicas, ejercicios de fuerza y flexibilidad, charlas educativas, intervenciones nutricionales y soporte psicosocial.

## VI. Referencias

- Abe, S., Azuma, A., Mukae, H., & et al. (2012). Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Internal Medicine Journal*, 51(12), 1487-1491.
- Akira, M., Hamada, H., Sakatani, M., & et al. (1997). CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Roentgenology*, 168(1), 79-83.
- Akira, M., Kozuka, T., Yamamoto, S., & Sakatani, M. (2008). Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(4), 372-378.
- Al-Hameed, F., & Sharma, S. (2004). Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Canadian Respiratory Journal*, 11(2), 117-122.
- Atkins, C., Loke, Y., & Wilson, A. (2014). Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respiratory Medicine*, 108(2), 376-387.
- Bando, M., Ohno, S., Hosono, T., & et al. (2009). Risk of Acute Exacerbation After Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*, 16(4), 229-235.
- Bando, T., & Date, H. (2012). [Surgical treatment of lung cancer in patients with pulmonary fibrosis]. *Kyobu Geka*, 65(8), 714-719.
- Bjoraker, J., Ryu, J., Edwin, M., & et al. (1998). Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(1), 199-203.

- Collard, H., Calfee, C., Wolters, P., & et al. (2010). Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology*, 299(1), 3-7.
- Collard, H., Moore, B., Flaherty, K., & et al. (2007). Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(7), 636-643.
- Collard, H., Ryerson, C., Corte, T., & et al. (2016). Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(3), 265-275.
- Daniels, C., Yi, E., & Ryu, J. (2008). Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 32, 170-174.
- De Andrade, J., Schwarz, M., Collard, H., & al, e. (2015). The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet): diagnostic and adjudication processes. *Chest*, 148(4), 1034-1042.
- Ding, J., Chen, Z., & Feng, K. (2013). Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *International Journal of Medical Sciences*, 10(7), 903-907.
- Donahoe, M., Valentine, V., Chien, N., & et al. (2015). Autoantibody-Targeted Treatments for Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE*, 10(6).
- Ferguson, N., Frutos-Vivar, F., Esteban, A., & et al. (2005). Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Critical Care Medicine*, 33, 2228-2234.

- Flaherty, K., Toews, G., Travis, W., & et al. (2002). Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*, *19*, 275-283.
- Fujimoto, K., Taniguchi, H., Johkoh, T., & et al. (2012). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *European Radiology*, *22*(1), 83-92.
- Gaudry, S., Vincent, F., Rabbat, A., & et al. (2014). Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *147*(1), 47-53.
- Ghatol, A., Ruhl, A., & Danoff, S. (2012). Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung*, *190*(4), 373-380.
- Gillet, Y., Issartel, B., Vanhems, P., & et al. (2002). Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The Lancet*, *359*(9308), 753-759.
- Hiwatari, N., Shimura, S., Takishima, T., & Shirato, K. (1994). Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *174*(4), 379-386.
- Homma, S., Sakamoto, S., Kawabata, M., & et al. (2005). Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Internal Medicine Journal*, *44*(11), 1144-1150.

- Horita, N., Akahane, M., Okada, Y., & et al. (2011). Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine Journal*, 50(3), 189-195.
- Hubbard, R., Smith, C., Le Jeune, I., Gribbin, J., & Fogarty, A. (2008). The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study.*, 178(12), 1257-1261.
- Huie, T., Olson, A., Cosgrove, G., & et al. (2010). Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Respirology*, 15(6), 909-917.
- Hutchinson, J., Fogarty, A., McKeever, T., & Hubbard, R. (2016). In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(10), 1161-1167.
- Hutchinson, J., McKeever, T., Fogarty, A., Navaratnam, V., & Hubbard, R. (2016). Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008. *European Respiratory Journal*, 48(5), 1453-1461.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez, F., de Andrade, J., & al, e. (2014). Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 370, 2093-2101.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu, G., Anstrom, K., & al, e. (2012). Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 366(21), 1968-1977.

- Inase, N., Sawada, M., Ohtani, Y., & et al. (2003). Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Internal Medicine Journal*, 42(7), 565-570.
- Isshiki, T., Sakamoto, S., Kinoshita, A., Sugino, K., Kurosaki, A., Homma, S., & Respiration. (2015). Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration*, 89(3), 201-207.
- Johannson, K., Vittinghoff, E., Lee, K., & et al. (2014). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *European Respiratory Journal*, 43(4), 1124-1131.
- Judge, E., Fabre, A., Adamali, H., & Egan, J. (2012). Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 40(1), 93-100.
- Kahloon, R., Xue, J., Bhargava, A., & et al. (2013). Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(7), 768-775.
- Kakugawa, T., Sakamoto, N., S, S., & et al. (2016). Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 17(1), 79.
- Kataoka, K., Taniguchi, H., Kondoh, Y., & et al. (2015). Recombinant Human Thrombomodulin in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 148(2), 436-443.
- Kim, D., Park, J., Park, B., Lee, J., & Colby, T. (2006). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *European Respiratory Journal*, 27(1), 143-150.

- King, T. J., Albera, C., Bradford, W., & et al. (2009). Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 374(9685), 222-228.
- King, T. J., Bradford, W., Castro-Bernardini, S., & et al. (2014). A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2083-2092.
- King, T. J., Schwarz, M., Brown, K., & et al. (2001). Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(6), 1025-1032.
- Kondoh, Y., Taniguchi, H., & Katsuta, T. (2010). Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. Official Journal of WASOG.*, 27(2), 103-110.
- Kondoh, Y., Taniguchi, H., Ebina, M., & et al. (2015). Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis--Extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respiratory investigation*, 53(6), 271-278.
- Larsson, O., Diebold, D., Fan, D., & et al. (2008). Fibrotic myofibroblasts manifest genome-wide derangements of translational control. *PLoS One*(3), 81-84.
- Lee, J., Collard, H., Anstrom, K., & et al. (2013). Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(5), 369-376.
- Lee, J., Song, J., Wolters, P., & et al. (2012). Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 39(2), 352-358.

- Mallick, S. (2008). Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respiratory Medicine*, 102(10), 1355-1359.
- Moeller, A., Gilpin, S., Ask, K., & et al. (2009). Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(7), 588-594.
- Natsuizaka, M., Chiba, H., Kuronuma, K., & et al. (2014). Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(7), 773-779.
- Nicholson, A., Colby, T., Dubois, R., Hansell, D., & Wells, A. (2000). The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(6), 2213-2217.
- Oda, K., Ishimoto, H., Yamada, S., & al, e. (2014). Autopsy analyses in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 15-109.
- Oishi, K., Mimura-Kimura, Y., Miyasho, T., & et al. (2013). Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*, 61(1), 84-89.
- Papiris, S., Kagouridis, K., Kolilekas, L., & et al. (2015). Survival in Idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BioMed Central Pulmonary Medicine*, 15, 162.
- Parambil, J., & Myers, J. R. (2005). Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest Journal*, 128(5), 3310-3315.

- Parker, M., Rossi, D., Peterson, M., & et al. (2014). Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(4), 1622-1635.
- Prechter, G., & Gerhard, A. (1989). Postinfluenza toxic shock syndrome. *Chest*, 95(5), 1153-1154.
- Raghu, G., Collard, H., Egan, J., & et al. (2011). An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(6), 788-824.
- Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., & et al. (2011). Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 365(12), 1079-1087.
- Richeldi, L., du Bois, R., Raghu, G., & et al. (2014). Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2071-2082.
- Rudd, R., Prescott, R., Chalmers, J., & Johnston, D. (2007). British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax*, 62(1), 62-66.
- Rush, B., Wiskar, K., Berger, L., & Griesdale, D. (2016). The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. *Respiratory Medicine*, 111, 72-76.
- Sakamoto, S., Homma, S., Miyamoto, A., Kurosaki, A., Fujii, T., & Yoshimura, K. (2010). Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine Journal*, 49(2), 109-115.

- Sakamoto, S., Homma, S., Mun, M., Fujii, T., Kurosaki, A., & Yoshimura, K. (2011). Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Internal Medicine Journal*, *50*(2), 77-85.
- Simon-Blancal, V., Freynet, O., Nunes, H., & et al. (2012). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration*, *83*(1), 28-35.
- Sode, B., Dahl, M., Nielsen, S., & Nordestgaard, B. (2010). Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *181*(10), 1085-1092.
- Song, J., Hong, S., Lim, C., Koh, Y., & Kim, D. (2011). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal*, *37*(2), 356-363.
- Sprunger, D., Olson, A., Huie, T., & et al. (2012). Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *European Respiratory Journal*, *39*(1), 125-132.
- Suzuki, H., Sekine, Y., Yoshida, S., & et al. (2011). Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surgery Today*, *41*(7), 914-921.
- Tachibana, K., Inoue, Y., Nishiyama, A., & et al. (2011). Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: serum IL-7 as a prognostic marker. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. Official Journal of WASOG.*, *28*(2), 113-122.

- Tachikawa, R., Tomii, K., Ueda, H., & et al. (2012). Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration*, 20-27.
- Tomioka, H., Sakurai, T., Hashimoto, K., & Iwasaki, H. (2007). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: role of *Chlamydothila pneumoniae* infection. *Respirology*, 12(5), 700-706.
- Travis, W., Costabel, U., Hansell, D., & et al. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(6), 733-748.
- Tsushima, K., Yamaguchi, K., Kono, Y., & et al. (2014). Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 29(2), 233-240.
- Undurraga, A. (2015). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(3), 292-301.
- Ushiki, A., Yamazaki, Y., Hama, M., Yasuo, M., Hanaoka, M., & Kubo, K. (2014). Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respiratory Investigation*, 52(1), 65-70.
- Wootton, S., Kim, D., Kondoh, Y., & et al. (2011). Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(12), 1698-1702.
- Yusen, R., Edwards, L., Kucheryavaya, A., & et al. (2015). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(10), 1264-1277.

## VII. Anexos

### Anexo 1: Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	INSTRUMENTO	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS
<p><b><u>Problema General</u></b> ¿Cuáles son los factores asociados a la presentación de exacerbaciones agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática que han requerido internamiento en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde el 2005 al 2015?</p> <p><b><u>Problemas Específicos</u></b> ¿De qué manera el género es factor asociado para la hospitalización en las Exacerbaciones Agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática? ¿De qué manera la edad, es factor asociado para la hospitalización en las Exacerbaciones Agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática? ¿De qué manera las comorbilidades, son factores asociados para la hospitalización</p>	<p><b><u>Objetivo General</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar los factores asociados a la presentación de EA-FPI de los pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-EsSalud desde el 2005 al 2015.</li> </ul> <p><b><u>Objetivo Específicos</u></b> Identificar el género de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología en los periodos del 2005 hasta el 2015. Identificar la edad de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015. Identificar las comorbilidades de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de</p>	<p><b><u>Hipótesis general</u></b> La hospitalización de los pacientes con EA-FPI se asocia con mayor frecuencia en pacientes varones que presentan: enfermedades concomitantes, uso de corticoides, edad avanzada y enfermedad avanzada.</p> <p><b><u>Hipótesis específicas</u></b> El género masculino se asocia significativamente en la presentación de EA-FPI para su hospitalización.  Los pacientes de mayor edad presentan mayor cantidad de EA-FPI motivando su hospitalización.  Los pacientes con mayor cantidad de comorbilidades, seran los</p>	<p><b><u>Variable dependiente</u></b> : Factores asociados a Hospitalización</p> <p><b><u>Variable independiente</u></b> te Fibrosis Pulmonar Idiopática</p>	<p>Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal</p>	<p><b><u>Población n:</u></b> 136 Pacientes con el Diagnóstico de FPI desde el año 2005 al 2015.</p>	<p>Ficha recolección</p>	<p>Matriz en formato Excel, a fin de poder ser transportados al programa estadístico SPSS versión 24 para su procesamiento, análisis e interpretación respectiva.</p>

<p>en las Exacerbaciones Agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?</p> <p>¿De qué manera el tiempo de Fibrosis Pulmonar Idiopática, es factor asociado para la hospitalización en la Exacerbación Aguda de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?</p> <p>¿De qué manera el hemograma patológico, es factor asociado para la hospitalización en la Exacerbación Aguda de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?</p> <p>¿De qué manera el uso de corticoides, es factor asociado para la hospitalización en la Exacerbación Aguda de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?</p> <p>¿Cuáles son los diagnósticos de ingreso de hospitalización por Exacerbación Aguda de Fibrosis Pulmonar Idiopática?</p>	<p>los periodos del 2005 hasta el 2015.</p> <p>Identificar el tiempo de FPI de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.</p> <p>Identificar el hemograma patológico de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.</p> <p>Identificar a los pacientes que utilizaban corticoides antes del ingreso a hospitalización por EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.</p> <p>Identificar los diagnósticos de los pacientes con EA-FPI, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología de los periodos del 2005 hasta el 2015.</p>	<p>que tendrán mayor cantidad de ingresos a hospitalización por EA-FPI.</p> <p>Los pacientes que tengan mayor tiempo de enfermedad de FPI, tendran mayor frecuencia de EA y su hospitalización.</p> <p>Los pacientes que presenten hemograma patológico al momento de ingreso tendrán mayor frecuencia de hospitalización.</p> <p>Los pacientes que utilizan corticoides antes del ingreso a hospitalización tendrán mayor posibilidad de hospitalización por EA.FPI.</p> <p>Los pacientes con enfermedades infecciosas son el mayor porcentaje de ingreso a hospitalización.</p>					
--	---	---	--	--	--	--	--

**Anexo 2: Ficha de recolección de datos**

PACIENTES CON EA-FPI HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL SABOGAL DESDE  
EL 2005 HASTA EL 2015

Número de ficha: \_\_\_\_\_

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

Número de Seguro Social \_\_\_\_\_ Número de Historia Clínica \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

1.- Tiempo de enfermedad con FPI: \_\_\_\_\_

2.- Uso de corticoides: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

3.- Presenta comorbilidades y ¿cuáles?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4.- Hemograma patológico: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

5.-Cuál o cuáles fueron los diagnósticos de ingreso: \_\_\_\_\_