

Paulin, Francisco

Influencia del género en el pronóstico de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática: cohorte retrospectiva

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2017

Cita sugerida: Paulin F. *Influencia del género en el pronóstico de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática: cohorte retrospectiva [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano; 2017 [citado AAAA MM DD]. 19p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20190508103830/tesis-paulin.pdf>*

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.



**Maestría en investigación clínica
Instituto Universitario Hospital Italiano
Tesis final**

**Título: “Influencia del género en el pronóstico de
pacientes con fibrosis pulmonar idiopática: cohorte
retrospectiva”.**

**Maestrando: Francisco Paulin
Director de tesis: Fabian Matías Caro
Tutora de Tesis: María Lourdes Posadas**

Buenos Aires, 17 de julio de 2017

Francisco Paulin

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Resumen | página 3 |
| Palabras clave | página 3 |
| Pregunta de investigación | página 4 |
| Objetivos | página 4 |
| Introducción | página 5 |
| Materiales y métodos | página 6 |
| Resultados | página 7 |
| Discusión | página 8 |
| Tablas y figuras | página 11 |
| Anexos | página 16 |
| Referencias | página 17 |

Resumen

Introducción: Se ha descrito que las mujeres con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) presentan mejor evolución. Los estudios que sostienen esa hipótesis fueron realizados utilizando criterios diagnósticos antiguos y no consideraron confundidores que podrían ser de relevancia como por ejemplo la presencia de autoanticuerpos. El objetivo de este estudio es evaluar si existen diferencias en cuanto al pronóstico entre géneros en una población de pacientes con FPI en un consultorio multidisciplinario especializado en enfermedades pulmonares intersticiales (EPI).

Materiales y métodos: Se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de FPI que asistieron al consultorio especializado EPI del Hospital “María Ferrer” entre marzo 2012 y julio 2015. El diagnóstico de FPI se basó en los criterios propuestos en las guías 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT. Se consignaron datos demográficos, clínicos (tabaquismo, síntomas de reflujo gastroesofágico, tiempo y grado de disnea), de laboratorio inmunológico (ANA, FR), funcionales (capacidad vital forzada o CVF), la forma en que se realizó el diagnóstico (clínico o con biopsia pulmonar) y datos relacionados al tratamiento (uso previo de corticoides e inmunosupresores, tratamiento anti reflujo gastroesofágico, uso de pirfenidona) a través de la revisión de historias clínicas. Las variables de resultado fueron: el tiempo hasta la muerte o trasplante pulmonar, y el tiempo a una caída de la CVF mayor o igual al 10%. Se estimó la supervivencia con el método de Kaplan Meier y se ajustó por potenciales confundidores con un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: En el periodo de interés, se incluyeron 86 pacientes, 21 (24.4%) mujeres y 65 (75.6%) hombres, con una media (DE) de edad de 65.4 (9) años. En cuanto a las características basales solo hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tabaquismo (84.6% en hombres y 57.1% en mujeres, $p=0.01$). No se hallaron diferencias entre géneros en el tiempo a muerte o trasplante a 18 meses siendo la supervivencia de 0,75 (IC95% 0.61-0.85) en hombres y 0.71 (IC95% 0.44-0.87) en mujeres; $p=0.88$. Tampoco hubo diferencias en el tiempo a una caída de la CVF mayor o igual al 10% [0.70 (IC95% 0.38-0.87) en las mujeres y 0,70 (IC95% 0.50-0.83) en los hombres; $p=0.50$). Luego de ajustar por confundidores, la CVF% al inicio mostró asociación con el tiempo a muerte o trasplante (HR 0,96 (IC 95% 0,92-0,99); $p=0.01$). El tratamiento con pirfenidona mostró una tendencia, aunque sin alcanzar la significancia estadística (HR 0,37 (IC 95% 0,13-1,08); $p=0.07$). La caída de la CVF mayor o igual al 10% no mostró asociación estadísticamente significativa con ninguna de las otras variables estudiadas.

Conclusión: En nuestro estudio no hallamos diferencias en cuanto a la supervivencia en función del sexo en pacientes con FPI diagnosticada utilizando los criterios diagnósticos actuales, incluso luego de ajustar por potenciales confundidores como la presencia de auto anticuerpos. Hacen falta estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes para confirmar este hallazgo.

Palabras claves: fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad intersticial pulmonar, autoanticuerpos.

Pregunta de investigación: ¿Existe influencia del género en el pronóstico de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática?

Objetivos:

- Objetivo principal: comparar la supervivencia de los pacientes con FPI en función del género.
- Objetivos secundarios: evaluar la relación entre el comportamiento funcional y el género en pacientes con FPI, evaluar si la presencia de auto anticuerpos juega algún rol en la relación entre género y pronóstico, y estudiar la influencia de otros factores clínicos (tabaquismo, síntomas de reflujo gastro-esofágico, tratamientos recibidos, etc.) en la evolución de la enfermedad.

Introducción

La Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad irreversible que en la mayoría de los casos lleva al paciente a la muerte en un plazo de 3 a 5 años¹. El antiguo paradigma que postulaba un mecanismo inflamatorio que llevaba secundariamente a la fibrosis del intersticio pulmonar ha sido desplazado. El paradigma actual plantea que el fenómeno fibrótico sería gatillado principalmente por una activación anormal de la célula epitelial alveolar². Esta hipótesis explicaría el fracaso observado en los ensayos clínicos que estudiaron el tratamiento con fármacos inmunosupresores en esta entidad³.

La incidencia de este trastorno es mayor en hombres que en mujeres, con una relación entre 1.6:1 y 2:1⁴⁵. Estudios anteriores han sugerido que la enfermedad podría tener un comportamiento más benigno en mujeres, aunque esta diferencia no ha sido confirmada de manera categórica⁶⁷⁸. Es importante destacar que los estudios que sugieren esta diferencia entre géneros fueron realizados previamente a la publicación de los criterios diagnósticos actuales. Esto podría implicar la inclusión de pacientes con otros diagnósticos en dichos estudios, lo cual pone en duda sus conclusiones. Un estudio que evaluó pacientes con diagnóstico de FPI según los criterios anteriores, encontró que un porcentaje no despreciable de los mismos no cumplía los criterios actuales⁹. Por otro lado, los pacientes que participaron de estudios comparando comportamiento según género en FPI recibieron en su mayoría tratamientos inmunosupresores, los cuales posteriormente demostraron ser perjudiciales en esta enfermedad³. Debido a todos los aspectos aquí plateados, consideramos necesario realizar un nuevo estudio en el que estos factores no interfieran con los resultados.

La posibilidad de que el comportamiento de la FPI sea diferente en personas de distinto género tendría al menos dos explicaciones. En primer lugar, hay elementos que permiten sospechar la contribución de un fenómeno inflamatorio en el desarrollo y la progresión de la FPI en mujeres. Es sabido que la prevalencia de enfermedades autoinmunes es mayor en mujeres que en hombres, incluso entre aquellos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial¹⁰. La presencia de autoanticuerpos podría ser la huella serológica de un mecanismo inflamatorio subyacente, que permita explicar las diferencias evolutivas entre géneros. Los estudios que compararon el comportamiento de esta enfermedad según el género, no han tenido en cuenta la presencia o no de autoanticuerpos como variable. En segundo lugar, existen estudios que demostraron una expresión genética diferente según el género en pacientes con FPI, específicamente en genes relacionados con el remodelado de la matriz extracelular¹¹. Esto último podría ser clave para explicar una diferencia en la evolución entre sexos, considerando que la matriz extracelular es el principal blanco de la enfermedad.

Por lo expuesto anteriormente consideramos que la realización de un estudio que compare la evolución de pacientes con FPI según género podría aportar información de valor. El objetivo principal de este trabajo consiste en comparar la supervivencia de los pacientes con FPI en función del género. Como objetivos secundarios nos propusimos: evaluar la relación entre el comportamiento funcional y el género en pacientes con FPI, evaluar si la presencia de autoanticuerpos juega algún rol en la relación entre género y pronóstico, y estudiar la influencia de otros factores clínicos (tabaquismo, síntomas de reflujo gastro-esofágico, tratamientos recibidos, etc.) en la evolución de la enfermedad.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y selección de pacientes

Cohorte retrospectiva de pacientes con FPI en seguimiento en el consultorio especializado en enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), Hospital de Rehabilitación respiratoria “María Ferrer”, Ciudad autónoma de Buenos Aires. Se incluyeron de forma consecutiva aquellos pacientes adultos mayores de 18 años que asistieron al consultorio entre marzo 2012 y julio 2015 con criterios diagnósticos de FPI propuestos en el consenso ATS/ERS/JPS/ALAT en 2011¹. Se excluyeron aquellos pacientes que no realizaron un seguimiento considerado mínimo (dos evaluaciones funcionales separadas por al menos 4 meses). Los pacientes dieron su consentimiento por escrito. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución

Definiciones

La variable de resultado principal fue el tiempo a la ocurrencia de muerte por todas las causas o trasplante pulmonar. Esta información se obtuvo mediante revisión de la historia clínica, y en los casos en que no figuraban estos datos se llamó telefónicamente a los pacientes. Se consideró el tiempo (en semanas) al evento muerte o trasplante al transcurrido desde la fecha de diagnóstico de FPI y la fecha de muerte de cualquier causa o trasplante pulmonar. Se consideró como fecha de diagnóstico de FPI aquella en la que el paciente recibió por primera vez de parte de un médico el diagnóstico de FPI, u otro término que haga referencia clara a una EPI. En los pacientes que no fallecieron ni recibieron trasplante pulmonar, se consideró fecha de último contacto la fecha de última consulta en este centro o de último contacto telefónico directo con el paciente.

Se estudió también el tiempo en semanas transcurrido desde el primer examen funcional respiratorio realizado hasta el primer examen funcional en que se detectó un descenso mayor al 10% de la capacidad vital forzada (CVF%). La espirometría se realizó según criterios de aceptabilidad y reproducibilidad establecidos por sociedades de referencia¹².

Se recolectó mediante revisión de historia clínica las siguientes variables : edad, género, tabaquismo (actuales y ex tabaquistas vs no tabaquistas), presencia de síntomas de reflujo gastro esofágico al interrogatorio dirigido, tiempo de disnea en meses desde el diagnóstico, forma en que se realizó el diagnóstico (biopsia pulmonar o diagnóstico clínico) acorde al consenso de FPI(1) y el desarrollo o no de exacerbaciones agudas de la FPI definida según criterios de Akira¹³.

Se estudiaron los datos relacionados al laboratorio inmunológico. Se realizó factor reumatoide (FR) mediante nefelometría (con un punto de corte de 35 U/ml) y anticuerpos anti nucleares (ANAs) mediante inmunofluorescencia indirecta (con un punto de corte de 1/80).

En cuanto a la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), se categorizó según lo propuesto en el consenso de FPI (1) en neumonía intersticial usual (NIU) típica, NIU posible, e inconsistente con NIU. Se consideró el patrón informado en la historia clínica por el médico

Francisco Paulin

neumólogo especialista en EPI que evaluó al paciente. Se consideró que el diagnóstico fue clínico en aquellos pacientes que no requirieron biopsia pulmonar para definirlo (acorde al consenso antes mencionado).

Se estudió el hecho de haber recibido tratamiento con pirfenidona y/o con la llamada triple terapia (esteroides sistémicos, azatioprina y N acetil cisteína). Se consideró que un paciente había recibido alguno de estos tratamientos si la duración del mismo había sido igual o mayor a 3 meses.

Análisis estadístico y cálculo de poder

Las variables categóricas se describieron según frecuencia, y las continuas con media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC) dependiendo de la presencia o no de distribución normal respectivamente.

Se utilizó el test del Chi², test exacto de Fisher para comparar variables categóricas y el test de Student y Wilcoxon para continuas.

Se estimó el tiempo a muerte o trasplante y el tiempo hasta una caída de la capacidad vital forzada (CVF) mayor o igual al 10% del valor teórico con el método de Kaplan Meier. Se estudió la proporción de eventos estimada entre ambos sexos a 18 meses de realizado el diagnóstico con los estimadores de sobrevida y sus intervalos de confianza del 95%. Se comparó mediante Log Rank test. Se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado siendo sexo la primera variable independiente en ambos casos, y se agregaron al modelo las variables significativas en el análisis univariado y las consideradas clínicamente relevantes. Se informaron los HR crudos y ajustados con sus IC 95%. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizó el soft STATA versión 13.

El cálculo de poder para el objetivo principal (tiempo a muerte o trasplante) fue del 89%, considerando un test de Cox con tamaño muestral fijo de 86 pacientes, con una hipótesis a dos colas y con un HR estimado para las mujeres de 0.5.

Resultados

Descripción de la cohorte

En el periodo de 18 meses, 96 pacientes con FPI fueron evaluados, de los cuales 86 cumplían con los criterios de inclusión (figura 1, diagrama de flujo).

La media (DE) de edad fue 65.4 (9) años, 21 eran mujeres (24.4%) y 65 hombres (75.6%). Al comparar las características generales de la cohorte discriminando según género, la prevalencia de tabaquismo fue mayor en hombres (84.6%) que en mujeres (59.1%) ($p < 0,01$) (ver tabla 1).

Muerte o trasplante

Para la evaluación del tiempo a la muerte o trasplante se incluyeron 86 pacientes en total (65 hombres y 21 mujeres) (figura 2). La mortalidad global por todas las causas fue del 38% (33/86), siendo 35.4% (23/65) en hombres y 47.6% (10/21) en las mujeres. La mediana de sobrevida fue 34.03 meses en mujeres y 36.06 meses en hombres.

Al comparar la sobrevida a 18 meses según género no encontramos diferencias

Francisco Paulin

estadísticamente significativas siendo para los hombres 0,75 (IC95%0.61-0.85) y 0.71 (IC95% 0.44-0.87) en las mujeres (p 0.88).

Se evaluaron factores asociados al tiempo a la muerte o trasplante. El tratamiento con pirfenidona se asoció a una mayor sobrevida, pero este efecto desapareció al ajustar por potenciales confundidores (aunque persistió una tendencia). Al ajustar por confundidores, la única variable que mostró significancia estadística fue el valor de CVF% al inicio, teniendo mayor sobrevida aquellos pacientes con mayores valores de CVF% en la primera evaluación. No encontramos diferencias en cuanto a tiempo a muerte o trasplante entre hombres y mujeres en el análisis. Se presentan la tabla 2 los HR crudos y ajustados para cada variable.

Caída de la CVF igual o mayor a 10% del valor teórico

Para el análisis del tiempo hasta una caída de la CVF mayor o igual al 10% del valor teórico se incluyeron 60 pacientes (44 hombres y 16 mujeres) (ver figura 3). La frecuencia global de eventos fue del 33.3% (20/60), siendo 25% (4/16) en las mujeres y 36.3% (16/44) en los hombres. La mediana de sobrevida no fue calculable en mujeres y fue de 59 meses en hombres.

La sobrevida para tiempo hasta una caída de la CVF mayor o igual al 10% del valor teórico a los 18 meses fue 0.70 (IC95% 0.38-0.87) en las mujeres y 0,70 (IC95% 0.50-0.83) en los hombres (p 0.51). Ninguna otra variable (edad, tabaquismo, CVF% al inicio, presencia de auto anticuerpos, tratamiento con pirfenidona o tratamiento con triple terapia) mostró asociación estadísticamente significativa tanto en el análisis de Cox univariado como multivariado (tabla 3). No hubo diferencias en cuanto a tiempo a caída de la CVF% mayor o igual al 10% entre hombres y mujeres. Un total de 26 pacientes no tuvo seguimiento funcional. Al comparar las características entre los que tuvieron seguimiento funcional y los que no lo tuvieron, los primeros presentaron una mejor sobrevida libre de trasplante que lo que no lo realizaron [HR 0.33 (IC95% 0.15-0.70); p=0.01] (ver anexo 1). Los datos no mostraron diferencias en las características basales (género, edad al debut y CVF% al inicio) entre estos grupos.

Discusión

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas al comparar la sobrevida de los pacientes con FPI en función del género. Al realizar el análisis multivariado para determinar la influencia de otros factores clínicos en la sobrevida de pacientes con FPI (presencia de auto anticuerpos, tabaquismo, tratamiento previo con antifibróticos) la única variable que mostró significancia estadística fue el porcentaje de capacidad vital forzada inicial (CVF%), presentando una peor sobrevida aquellos pacientes con menor CVF% al inicio. El hecho de haber recibido tratamiento previo con pirfenidona se asoció significativamente con mejor sobrevida libre de trasplante en el análisis univariado. Este efecto desapareció al realizar el análisis multivariado, aunque mantuvo una tendencia a la significancia estadística.

Hubo una importante pérdida de pacientes en cuanto al seguimiento funcional. El grupo de pacientes que no acudió a controles funcionales presentó peor sobrevida. Es probable que ese grupo haya tenido un peor estado general que les impidió acudir a controles, y finalmente tuvo impacto en su sobrevida.

Estudios previos sugieren que el género femenino se asocia a una mejor sobrevida en los

pacientes con FPI, llegando incluso a ser considerado como factor de buen pronóstico en un score propuesto por un grupo de investigadores^{8,16}. Esta diferencia entre sexos no fue corroborada por nuestro grupo. Una explicación posible con respecto a la diferencia entre sexos observada en esos estudios es que los mismos fueron realizados en poblaciones seleccionadas utilizando los criterios ATS/ERS del año 2000 (actualmente reemplazados por los criterios del año 2011). Un estudio reciente mostro que de un total de 60 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos del año 2000, solo 46 pacientes cumplían con los criterios diagnósticos actuales⁹. Esto implica que aproximadamente un 25% de los pacientes con diagnóstico de FPI según los criterios anteriores presenta en realidad otra enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Este hecho es de relevancia a la hora de estudiar la sobrevida de estos pacientes, debido a la diferencia que existe entre FPI y otras EPI en cuanto a pronóstico¹⁷. La Neumonitis por hipersensibilidad crónica es la enfermedad que justifica el mayor porcentaje de error diagnóstico en pacientes con sospecha de FPI, lo cual es de destacar puesto que presenta una evolución más benigna^{9,18}. El nuestro es el primer estudio que comparó la sobrevida entre sexos utilizando los criterios diagnósticos actuales, con lo que disminuimos la probabilidad de incluir pacientes con otros diagnósticos.

La diferencia en cuanto a sobrevida hallada en otros trabajos también podría deberse a la presencia de un fenómeno autoinmune subyacente en el caso de las mujeres con FPI. Es sabido que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres¹⁰. Por otro lado, la EPI asociada a enfermedades del tejido conectivo puede presentarse con un patrón de neumonía intersticial usual indistinguible de la FPI, lo que puede conducir a error diagnóstico^{19,20}. Es común el hallazgo de auto anticuerpos durante el estudio de pacientes con FPI²¹. La sola presencia de auto anticuerpos no es suficiente para hacer diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo, ni tampoco de la llamada neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes (NIHA). Un consenso publicado recientemente propone criterios diagnósticos para NIHA en los que incluye la presencia de auto anticuerpos, pero en todos los casos asociados a hallazgos clínicos o morfológicos vinculables a una enfermedad autoinmune²². Un grupo de investigadores encontró una tendencia a mayor sobrevida en pacientes con FPI portadores de auto anticuerpos, aunque este hallazgo no fue confirmado en otros estudios²¹. No está claro actualmente si la presencia de auto anticuerpos en estos pacientes es simplemente la que corresponde a su prevalencia en la población general, o si por el contrario tienen un rol en la patogenia de la enfermedad²³.

Por los argumentos arriba expuestos, creemos que la inclusión la presencia de auto anticuerpos en un análisis de sobrevida según género en pacientes con FPI es de crucial importancia²⁴. Nuestro estudio es el primero en incluir esta variable en el análisis de la relación entre sobrevida y sexo en pacientes con FPI.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un trabajo retrospectivo realizado en un solo centro, por lo que no podemos descartar la presencia de sesgo de selección. En segundo lugar, como ya fue mencionado, la pérdida de pacientes para la evaluación del outcome "caída de la CVF% mayor o igual al 10%" fue significativa, lo cual posiblemente nos restó poder para encontrar diferencias entre sexos en cuanto a esta variable. Finalmente, si bien en nuestro estudio se realizó la determinación de ANA y FR a todos los pacientes, consideramos que hubiera sido óptimo poder analizar otros anticuerpos,

como por ejemplo anti péptidos citrulinados o anti Ro, implicados en otras enfermedades con compromiso pulmonar intersticial¹⁴¹⁵.

Dado que los pacientes incluidos en nuestro estudio cumplían con los criterios utilizados universalmente para el diagnóstico de FPI, y que los pacientes fueron evaluados por un grupo multidisciplinario con experiencia en el manejo de esta patología, creemos que nuestros resultados son válidos y extrapolables a otras poblaciones. Hacen falta estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes para confirmar nuestros resultados. Sin embargo en función de nuestros resultados y de los argumentos expuestos en este trabajo, consideramos que es probable que no exista diferencia en el pronóstico entre pacientes con FPI de distinto género, y que en caso de existir se trata de una diferencia cuantitativamente menor sin relevancia clínica.

Tablas y figuras

Tabla 1. Descripción de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital “María Ferrer” entre 2012-2015 (N=86).

| | Hombres (n=65) | Mujeres (n=21) | P valor |
|---------------------------------------|----------------|----------------|---------|
| Media de edad al inicio, años (DE) | 65,3(8,8) | 64,6 (10,1) | 0,77 |
| Tabaquismo n(%) | 55(84,6) | 12 (57,1) | <0,01 |
| Media de tiempo de disnea, meses (DE) | 21,04 (20,2) | 15,5 (13,6) | 0,25 |
| ANA positivo n (%) | 22(33,8) | 10(47,6) | 0,25 |
| FR positivo n (%) | 7 (10,7) | 1(4,76) | 0,41 |
| Diagnóstico clínico n (%) | 56(87,5) | 15(71,4) | 0,08 |
| Síntomas de RGE n (%) | 30(46,1) | 12(57,1) | 0,38 |
| Recibió triple terapia n (%) | 13(22,4) | 7(36,8) | 0,21 |
| Recibió pirfenidona n (%) | 25(42,3) | 4(20) | 0,07 |
| Media de CVF % basal (DE) | 65,4(14,7) | 59,73(15,6) | 0,15 |
| Exacerbación aguda n (%) | 4(6,15) | 2(9,5) | 0,59 |

ANA= anticuerpo anti nuclear; CVF%= porcentaje de capacidad vital forzada; DE= desvío estándar; FPI= Fibrosis pulmonar idiopática; FR= factor reumatoideo; RGE=reflujo gastro esofágico.

Tabla 2. HR crudos y ajustados para tiempo a muerte o trasplante en una cohorte de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital "María Ferrer" entre 2012-2015 (N=86)

| | HR crudo (IC 95%) | P valor | HR ajustado (IC 95%) | P valor |
|------------------------|-------------------|---------|----------------------|---------|
| Género | 0,89 (0,42-1,89) | 0,78 | 1,08(0,36-3,22) | 0,88 |
| Edad al inicio, años | 0,99 (0,95-1,03) | 0,79 | 1,01 (0,96-1,07) | 0,48 |
| Tabaquismo | 0,63 (0,29-1,32) | 0,22 | 1,15 (0,43-3,08) | 0,48 |
| CVF % al inicio | 0,96 (0,94-0,99) | 0,01 | 0,96 (0,92-0,99) | 0,01 |
| ANA o FR positivo | 0,87 (0,43-1,78) | 0,77 | 1,05 (0,44-2,48) | 0,90 |
| Recibió pirfenidona | 0,27 (0,10-0,73) | 0,01 | 0,37 (0,13-1,08) | 0,07 |
| Recibió triple terapia | 0,83 (0,36-1,9) | 0,66 | 0,52 (0,17-1,59) | 0,25 |

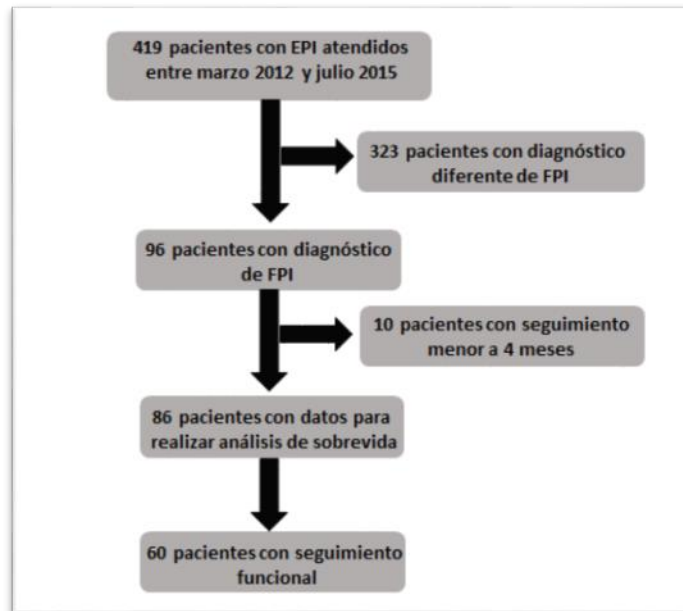
ANA= anticuerpo anti nuclear; CVF%= porcentaje de capacidad vital forzada; FPI= Fibrosis pulmonar idiopática; FR= factor reumatoideo; HR= hazard ratio; IC=intervalo de confianza.

Tabla 3. HR crudos y ajustados para tiempo a una caída de la capacidad vital forzada mayor o igual a un 10% en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital María Ferrer entre 2012-2015 (N=60).

| | HR crudo (IC 95%) | P valor | HR ajustado (IC 95%) | P valor |
|-----------------------------|-------------------|---------|----------------------|---------|
| Género | 1,45 (0,48-4,38) | 0,51 | 2,72 (0,55-13,32) | 0,21 |
| Edad al diagnóstico en años | 1 (0,95-1,05) | 0,81 | 0,99 (0,94-1,05) | 0,94 |
| CVF % al inicio | 0,98 (0,95-1,02) | 0,54 | 0,97 (0,92-1,01) | 0,21 |
| ANA o FR positivo | 1,68 (0,69-4,07) | 0,24 | 1,80 (0,64-4,99) | 0,25 |
| Tabaquismo | 0,55 (0,17-1,74) | 0,31 | 0,70 (0,17-2,73) | 0,61 |
| Recibió pirfenidona | 1,74 (0,65-4,64) | 0,26 | 1,72 (0,57-5,18) | 0,33 |
| Recibió triple terapia | 0,80 (0,26-2,43) | 0,70 | 1,46 (0,39-5,49) | 0,57 |

ANA= anticuerpo anti nuclear; CVF%= porcentaje de capacidad vital forzada; FPI= Fibrosis pulmonar idiopática; FR= factor reumatoideo; HR= hazard ratio; IC=intervalo de confianza.

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital “María Ferrer” entre marzo 2012 y julio 2015.



EPI=enfermedad pulmonar intersticial; FPI= fibrosis pulmonar idiopática.

Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier de tiempo a muerte o trasplante en una cohorte de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital “María Ferrer” entre marzo 2012 y julio 2015 (N=86).

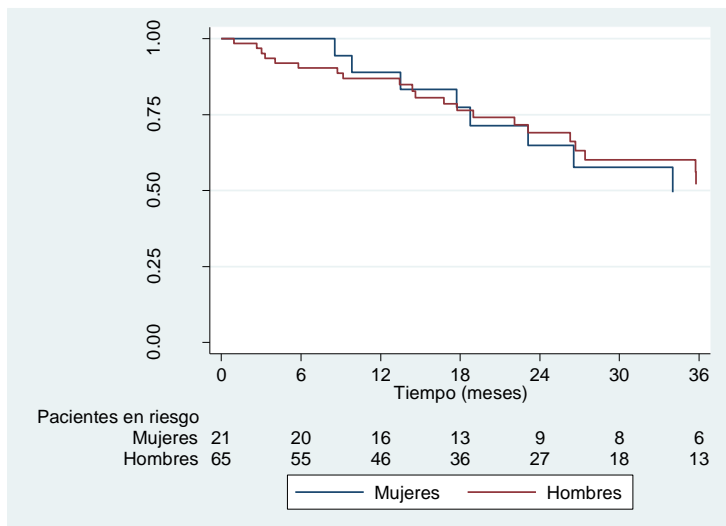
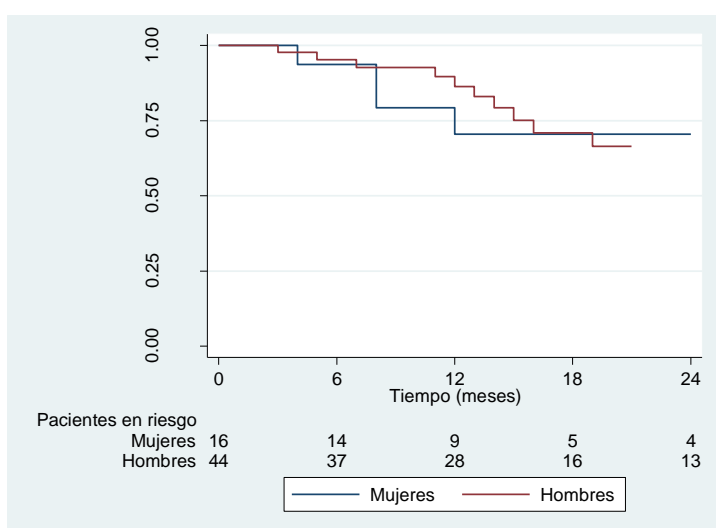


Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier de tiempo a una caída mayor o igual al 10% de la CVF en una cohorte de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática atendido en el Hospital “María Ferrer” entre marzo 2012 y julio 2015.



Anexos:

Anexo1. Comparación entre pacientes con y sin seguimiento funcional en una cohorte de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital "María Ferrer" 2012-2015

| | Seguimiento funcional SI | Seguimiento funcional NO | P valor |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| CVF % basal, media (DE) | 63,88(14,16) | 64,47 (18,28) | 0,88 |
| Edad al debut años, media (DE) | 64,75(9,11) | 66,15(9,32) | 0,51 |
| Género masculino, n (%) | 24 (73,3) | 21(80,7) | 0,46 |

CVF= capacidad vital forzada; DE= desvío estándar,

Referencias:

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1161-1172. doi:10.1164/rccm.201312-2221PP.
3. Izumi S, Iikura M, Hirano S. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;367(9):870; author reply 870-1. doi:10.1056/NEJMc1207471#SA3.
4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-816. doi:10.1164/rccm.200602-163OC.
5. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 1978;298(15):801-809. doi:10.1056/NEJM197804132981501.
6. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006;61(11):980-985. doi:10.1136/thx.2006.062836.
7. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1548-1552. doi:10.1164/ajrccm.153.5.8630600.
8. Han MK, Murray S, Fell CD, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2008;31(6):1183-1188. doi:10.1183/09031936.00165207.
9. Morell F, Villar A, Montero M-Á, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-694. doi:10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
10. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2012;39(3):661-668. doi:10.1183/09031936.00174910.
11. McGee SP, Zhang H, Karmaus W, Sabo-Attwood T. Influence of sex and disease severity on gene expression profiles in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2014;5(2):71-86. www.ijmeg.org.

12. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2005;26(1):153-161. doi:10.1183/09031936.05.00034505.
13. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(1):79-83. doi:10.2214/ajr.168.1.8976924.
14. Yin Y, Liang D, Zhao L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(4):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0092449.
15. Lynch D a. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging*. 2009;24(4):299-309. doi:10.1097/RTI.0b013e3181c1acec.
16. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS. Annals of Internal Medicine A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic. 2013. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
17. Wells AU, Hirani N, Thoracic B, Interstitial S, Disease L. Interstitial lung disease guideline : the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. 1999. doi:10.1136/thx.2008.101691.
18. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(2):586-592. doi:10.1378/chest.12-2623.
19. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology*. 2014;270(2):583-588. doi:10.1148/radiol.13130187.
20. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, Bonella F, Sverzellati N, Spagnolo P. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? doi:10.1183/09059180.00004914.
21. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107(2):249-255. doi:10.1016/j.rmed.2012.10.018.
22. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society / American Thoracic Society research statement : interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015:1-12. doi:10.1183/13993003.00150-2015.
23. Feghali-Bostwick C a, Tsai CG, Valentine VG, et al. Cellular and humoral autoreactivity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol*. 2007;179(4):2592-2599. doi:10.4049/jimmunol.179.4.2592.

24. Wang K, Yang Y, Chuang Y, et al. The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(3):222-228. doi:10.1016/j.jmii.2011.01.019.