



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”  
ESCUELA DE MEDICINA

**TÍTULO:**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON  
ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS QUE  
ACUDIERON AL ÁREA DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO  
MALDONADO CARBO – IESS DEL 2006 AL 2016.**

TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PREVIO A  
OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO.

---

**NOMBRE DEL ESTUDIANTE:** GIANNA PAULINA ESPINOZA DELGADO.

**TUTORA:** MIREYA RODAS SUÁREZ.

SAMBORONDÓN, OCTUBRE DEL 2018

## HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil 5 de Octubre del 2018

Yo Dra. Mireya Rodas Suárez, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS QUE ACUDIERON AL ÁREA DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO – IEES DEL 2006 AL 2016.”** presentado por el alumno **GIANNA PAULINA ESPINOZA DELGADO** egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira “ de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de abril del 2017 hasta septiembre del 2018 en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo-IEES de la Ciudad de Guayaquil.



**Dra. Mireya Rodas de Alemán**  
**NEUMÓLOGA**  
Reg. Sant. 7987  
MSP-Libro VI Folio 449 N° 2015

Dra. Mireya Rodas Suárez

Especialista en Neumología

Reg. Sanitario #7987

## **PÁGINA DE DEDICATORIA**

A mis padres, Eduardo y Sonia: Por ser el pilar fundamental de toda mi vida. Por haber sido mi guía tanto en mi educación como ejemplo de vida a lo largo de todos mis años de estudio. Por todo el apoyo que me brindaron de forma incondicional a través del tiempo. Todos mis logros han sido posibles gracias a ellos.

A mis abuelos Armando, Aida y Ercilia, quienes me han dado su apoyo moral en todo momento y han estado junto a mí a lo largo de mi existencia.

A mi tía abuela Judith Castro, quien luchó hasta el final de sus días contra esta enfermedad y siempre confió en mí.

A todos los pacientes ecuatorianos con enfermedad pulmonar intersticial difusa, quienes sé que luchan día a día con las esperanzas de que los futuros médicos obtengan mejores tratamientos para su bienestar.

## **PAGINA DE AGRADECIMIENTOS**

Al Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS por brindarme la facilidad de adquirir los datos necesarios para el desarrollo de este estudio.

A la Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), por ser parte elemental para culminar mis estudios en estos 6 años de carrera.

A mi tutora, Dra. Mireya Rodas Suárez, por haberme dado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, su paciencia y orientación a lo largo del desarrollo y culminación de esta tesis y de mi carrera también.

A mi cotutor, Dr. Carlos Farhat, por su apoyo y por brindarme todos sus conocimientos para la realización de la parte estadística del estudio. Sin él no hubiera sido posible sacarle el máximo provecho a los resultados obtenidos.

## ÍNDICE GENERAL

Aprobación del tutor.....	ii
Dedicatoria.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Índice general.....	v-vi
Índice de cuadros e imágenes (Anexos).....	vii
Índice de gráficos.....	viii
Resumen y palabras claves.....	x
Introducción.....	11
Capítulo 1: El problema.....	14
1.1 Antecedentes.....	14
1.2 Descripción del problema.....	15
1.3 Objetivos de la investigación.....	16
1.4 Justificación.....	17
1.5 Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.....	17
Capítulo 2: Marco teórico.....	19
2.1. Definiciones.....	19
2.2. Etiología y Factores de riesgo.....	20
2.3. Epidemiología.....	22
2.4. Clasificación.....	23
2.5. Fisiopatología y Alteraciones genéticas.....	24
2.6. Manifestaciones Clínicas.....	26
2.7. Diagnóstico.....	29
2.8. Reagudización de EPID.....	32
Marco legal.....	33
Capítulo 3: Metodología.....	35
3.1 Diseño de la investigación.....	35
3.2 Población y muestra.....	35
3.2.1 Universo.....	35
3.2.2 Muestra.....	35

3.2.3 Criterios de inclusión.....	35
3.2.4 Criterios de exclusión.....	35
3.3 Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	36
3.3.1 Herramientas de recolección.....	37
3.4 Operacionalización de variables.....	38
3.5 Aspectos éticos.....	45
Capítulo 4: Resultados.....	46
4.1 Resultados.....	46
4.2 Discusión y Análisis de resultados.....	54
4.3 Conclusiones y Recomendaciones.....	56
Capítulo 5: Abreviaciones .....	58
Capítulo 6: Referencias bibliográficas.....	60
Capítulo 7: Anexos.....	67
Documento de Consentimiento.....	74
Cronograma General.....	75

## ÍNDICE DE CUADROS E IMÁGENES (ANEXOS)

Anexo 1. Clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (Consenso 2002).....	67
Anexo 2. Clasificación de Enfermedad Pulmonar Intersticial del Consenso American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2013.....	68
Anexo 3. Clasificación de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa – Asociación Latinoamericana deTórax.....	69
Anexo 4. Clasificación clínica de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) – Enfermedades Fibróticas Pulmonares de Murray&Nadel’s.....	70
Anexo 5.	
Anexo 5.1. Imagen de TCAR de Sarcoidosis.....	71
Anexo 5.2. Imagen de TCAR de Neumonía Organizada.....	71
Anexo 5.3. Imagen de TCAR de Neumonía Intersticial Usual.....	72
Anexo 5.4. Imagen de TCAR de Proteinosis Alveolar y patrón en “empedrado”.....	72
Anexo 6. Test de laboratorios para la evaluación de EPID.....	73

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características de muestra estudiada.....	46
Gráfico 1. Incidencia anual de los pacientes diagnosticados con EPID del 2006 al 2016.....	48
Gráfico 2. Distribución por edad en pacientes con EPID.....	48
Gráfico 3. Distribución por sexo en pacientes con EPID.....	49
Gráfico 4. Distribución por sexo según grupo etario en pacientes con EPID.....	49
Gráfico 5. Distribución del Tabaquismo como factor de riesgo en pacientes con EPID.....	51
Gráfico 6. Distribución de la ERGE según el sexo en pacientes con EPID.....	51
Gráfico 7. Distribución de las características clínicas en pacientes con EPID.....	51
Gráfico 8. Distribución de los factores de riesgo en pacientes con EPID.....	52
Gráfico 9. Distribución de los tipos de patrones tomográficos en pacientes con EPID.....	52
Gráfico 10. Distribución de la desaturación de O <sub>2</sub> en la PM6M en pacientes con EPID.....	53

Gráfico 11. Distribución porcentual por tipo de diagnóstico en pacientes con EPID.....54

Gráfico 12. Distribución de pacientes con EPID según su sobrevida.....55

## RESUMEN

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) abarcan un grupo de trastornos respiratorios de etiología conocida o desconocida, cuya afectación común es la lesión del intersticio, tienen características clínicas similares y pueden presentarse de manera aguda, subaguda o crónica; lo que obliga a los médicos a un interrogatorio exhaustivo para un diagnóstico oportuno. Existen 150 patologías que comprometen el intersticio pulmonar, que cursan con inflamación persistente y lesiones tisulares que conllevan a una fibrosis pulmonar y en consecuencia a alteración del intercambio gaseoso. Esta patología ha sido motivo de estudios más profundos donde se ha llegado a conocer sus características clínicas y epidemiológicas. En Ecuador aún existe escasez científica sobre estas entidades intersticiales, lo que ha ocasionado diagnósticos errados. El objetivo de este estudio fue caracterizar la EPID en pacientes de una institución de salud de tercer nivel de atención. De 1.432 historias clínicas con diagnóstico de EPID en un periodo de tiempo de 10 años, se escogió de forma aleatoria 200 historias clínicas que contenían los criterios de inclusión. Los resultados fueron: el 55,5% de sexo masculino y 44,5% de sexo femenino; 81% fueron mayores de 60 años de edad. La disnea progresiva fue el síntoma más frecuente, 94,5%. La prevalencia fue 2 por cada 100 pacientes que acudieron al servicio de neumología del hospital. De los datos obtenidos, los factores de riesgo más frecuentemente encontrados fueron la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) y el tabaquismo; con una probabilidad de presentar la enfermedad de 23,38 ( $P < 0.001$ ) y 11 ( $P < 0.001$ ) veces respectivamente.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa, Fibrosis Pulmonar Idiopática, Intercambio gaseoso, tabaquismo.

## INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) son descritas como un conjunto de trastornos respiratorios muy variados, en ausencia de cualquier proceso neoplásico o infeccioso; de etiología conocida en sólo una tercera parte, las cuales son caracterizadas por manifestar una clínica similar de tos seca, disnea progresiva y estertores crepitantes tipo “velcro” que pueden tener un curso agudo, subagudo o crónico las cuales están en relación con el grado de inflamación y fibrosis que presentan. Presentan manifestaciones radiológicas y funcionales características. Se reconocen aproximadamente 150 entidades que comprometen el intersticio pulmonar y son las responsables de la sexta parte de muertes anuales en el mundo, siendo en la actualidad uno de los más grandes problemas de salud. Se piensa además, que esta enfermedad sea consecuencia de diferentes factores predisponentes como: fumador pasivo, fumador activo, causas orgánicas como la Neumoconiosis y aquellas asociadas a actividades ocupacionales en la agricultura y ganadería; causas inorgánicas como exposición al plomo, asbesto, talco, sílice y demás; enfermedades asociadas, como por ejemplo: enfermedades del tejido conectivo o reumatológicas, enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedades sistémicas como Hepatitis C, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

La patogenia observada en estas enfermedades aún se encuentra en investigación, se distinguen afectaciones principalmente en estructuras alveolo-capilares y alveolo-intersticiales por causa de una inflamación persistente o por lesiones tisulares que terminan en una mala cicatrización resultando en fibrosis por depósito de colágeno o “reparación aberrante”.

La clasificación morfológica de estas entidades pulmonares fue descrita por primera vez por Averill Liebow y Carrington en el año 1969. Posteriormente, Katzenstein y Myers propusieron un término nuevo de “neumonía intersticial no específica” (NINE), donde introdujeron un grupo de estas enfermedades con manifestaciones morfológicas heterogéneas a la de los grupos que se encontraban ya establecidos y que también presentaban una evolución clínica diferente.

En la actualidad, la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) en el 2001 y la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) en el consenso del 2002 agruparon a estas patologías en tres grupos según su etiología

clínica, radiológica y patológica, estos son: De causa conocida, Neumonías Intersticiales idiopáticas con histología y clínica bien definidas y Otras, siendo esta la clasificación empleada al momento.

En las EPID se asocian distintos agentes etiológicos, lo que hace necesario realizar una historia clínica exhaustiva y completa que permita identificar con mayor precisión el diagnóstico. Los signos y síntomas típicos son la disnea de esfuerzo, tos seca, estertores crepitantes tipo “velcro” considerados patognomónicos de esta enfermedad, un patrón alveolar o un patrón intersticial difuso en los exámenes tomográficos y en los exámenes de función respiratoria, una alteración ventilatoria restrictiva. Como exámenes complementarios se realizan lavado bronco-alveolar (LBA), pruebas de laboratorios orientativas o biopsia pulmonar a cielo abierto para la prueba histopatológica la cual es el método diagnóstico más certero hasta el momento. La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es la EPID más estudiada en la actualidad y se sabe que con cada reagudización aguda de FPI la supervivencia promedio de 5 años dada después del diagnóstico, disminuye en un 50% probablemente.

En los últimos años, la EPID fue el centro de muchas investigaciones para profundizar en su conocimiento sobre las manifestaciones clínicas y características epidemiológicas de los pacientes.

En América latina, incluido Ecuador, no se tenían estudios epidemiológicos a gran escala, en la actualidad existe el Registro Latinoamericano de Fibrosis Pulmonar Idiopática (REFIPI), la cual es una plataforma informática dirigida por el Departamento de Enfermedades Intersticiales de la ALAT. El objetivo de esta asociación es tener una base de datos donde médicos especialistas de los países de la región puedan ingresar aquellos pacientes diagnosticados de EPID; para de esta manera integrar los datos de todo el continente, establecer cifras estadísticas de prevalencia e incidencia y conocer con mayor claridad la enfermedad.

La finalidad de la presente investigación fue conocer la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, así como caracterizar tanto clínica y epidemiológicamente a los pacientes con EPID que acudieron a una institución de salud de tercer nivel en la ciudad de Guayaquil.

Se estudiaron 1.432 historias clínicas con diagnóstico de EPID evaluadas de manera retrospectiva en un periodo de tiempo de 10 años. Se escogió de forma

aleatoria 200 (13,9%) historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión para realizar el presente estudio.

Los resultados fueron los siguientes: el 55,5% (111 pacientes) fueron de sexo masculino y 44,5% (89) de sexo femenino. De los cuales el 81% fueron mayores de 60 años de edad. La disnea progresiva fue el síntoma más frecuente en la población con un 94,5% (189). La prevalencia es 2 por cada 100 pacientes que acudieron al servicio de neumología del hospital.

De los datos adquiridos, la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) fue el factor de riesgo más frecuente relacionado con esta enfermedad y presentó una probabilidad 23,38 veces mayor de desarrollar la enfermedad en relación a los que no padecían ERGE ( $P < 0.001$ ). El tabaquismo, como segundo factor de riesgo más frecuente en las EPID, tuvieron 11 veces mayor probabilidad de desarrollar esta patología con relación a los no fumadores ( $P < 0.001$ ).

# CAPÍTULO I

## EL PROBLEMA

### 1.1 ANTECEDENTES

En 1974, Liebow y Carrington, emplearon por primera vez el término "Enfermedad Pulmonar Difusa" (EPD) para referirse a un conjunto diverso de trastornos que involucran al parénquima pulmonar y que interfieren con el intercambio gaseoso. Además, Liebow describió a la Neumonía intersticial como "un tipo de respuesta a la lesión en el pulmón que tiene lugar predominantemente en las estructuras de apoyo en lugar de dentro de los alvéolos"(1,2).

Sin embargo, esta enfermedad era ya conocida 30 años atrás cuando Hamman y Rich, médicos patólogos propusieron llamar a la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) de tipo rápidamente progresiva como "Síndrome de Hamman-Rich", en base a cuatro de sus pacientes fallecidos por presentar clínica similar (3).

En Junio del 2002, dos entidades científicas, la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) (Anexo 1) elaboraron un consenso sobre esta patología, estableciendo una clasificación de las neumonías intersticiales según siete formas clínicas e histopatológicas que consideran como la categorización más precisa de las FPI (4).

En el 2010 Murray, et al. establecieron dentro de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI), las Neumonías intersticiales idiopáticas (NII), ambas definidas como un infiltrado de células inflamatorias de tipo fibrótico en la pared alveolar, que en ocasiones tiene como consecuencia irreversibles efectos sobre el endotelio capilar y epitelio de los mismos (5).

A lo largo del tiempo han existido muchos conceptos y clasificaciones, los cuales han sufrido cambios y modificaciones que se dan hasta la actualidad debido a los nuevos descubrimientos en las investigaciones en este campo. Además de lo mencionado, la escasa investigación que se ha realizado sobre esta enfermedad en la población ecuatoriana han generado confusión entre los médicos; siendo este el

motivo necesario para conocer si, tanto las características clínicas mencionadas en otras poblaciones como disnea progresiva, tos seca, acropaquias; epidemiológicas y funcionales se repiten en la población estudiada.

## **1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

Las enfermedades pulmonares, incluidas las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son las responsables de la sexta parte de muertes a nivel mundial, siendo en la actualidad uno de los más grandes problemas de salud, según las últimas investigaciones realizadas.

Dentro de las EPID la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) está considerada como una de las patologías intersticiales más estudiadas en la actualidad. Es así como en el 2001, la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) consideró a estas enfermedades como entidades que tienen una tasa de supervivencia del 20% en un periodo de 5 años aproximadamente, siendo esta tasa menor que la de algunas neoplasias como la del páncreas y del pulmón; se observa frecuentemente en adultos mayores de 50 años de edad y está asociada al patrón radiológico e histológico de la neumonía intersticial usual (5,6).

En el Ecuador, varios años atrás muy pocos pacientes llegaban a ser diagnosticados correctamente y muchos de ellos fallecían sin que la causa sea descrita como Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), reflejando el escaso conocimiento de la clínica y evolución de la misma, en parte debido a que no existían muchos trabajos de investigación. Esto ocasiona un vacío científico que está siendo ocupado por datos obtenidos en investigaciones locales actuales, ya que afortunadamente en los últimos años ha incrementado el interés y entusiasmo por las entidades pulmonares intersticiales. Además la disminución de morbilidad de los exámenes de estudio asociada a un incremento en la eficiencia diagnóstica y al avance de estrategias de tratamiento innovadoras, ha definido la ampliación de la indagación y exploración en este campo.

Lo antes expuesto, fue la motivación por la cual se realizó esta tesis, para aportar mayor conocimiento sobre la población ecuatoriana que padece la EPID. En

este estudio se ejecutó una revisión profunda de las entidades pulmonares intersticiales más comunes. Esto fue posible gracias a la colaboración de los datos obtenidos de las historias clínicas del HTMC-IEES. Este es un hospital de especialidades de tercer nivel en la ciudad de Guayaquil que recibe pacientes derivados de las provincias de Guayas, El Oro, Manabí y Los Ríos.

Para fines de este trabajo, se utilizará la terminología “Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)” para describir a todas aquellas enfermedades que afectan el intersticio pulmonar para evitar confusiones.

### **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar las características clínicas, epidemiológicas y funcionales de los pacientes con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas que acudieron al servicio de neumología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo –IESS entre los años 2006-2016.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Determinar la prevalencia de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas en pacientes que acudieron al servicio de neumología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2006-2016.
- Determinar la incidencia de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas en pacientes que acudieron al servicio de neumología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2006-2016.
- Establecer las características clínicas de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa en pacientes que acudieron al servicio de neumología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2006-2016.

- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2006-2016.
- Determinar las características funcionales de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2006-2016.

#### **1.4 JUSTIFICACIÓN**

En Ecuador, concurre un vacío científico sobre la EPID, al no conocer las causas y factores de riesgo que predisponen a la enfermedad, los pacientes son diagnosticados en su etapa crónica, conllevando a brindarles pocas opciones terapéuticas. Lo que incide a su vez en una baja sobrevida de los pacientes desde su diagnóstico.

Se propuso realizar la presente investigación para tener un mayor conocimiento sobre los rasgos epidemiológicos, clínicos y funcionales de los pacientes de nuestra población que padezcan de EPID, así como cifras de morbilidad, mortalidad, prevalencia e incidencia, y en principio determinar si las características de la EPID en la población estudiada coinciden con las encontradas en países vecinos y países de otros continentes. Además ayudaría a los médicos a lograr un diagnóstico temprano y por ende ofrecer un tratamiento oportuno.

El lugar del estudio fue el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS, escogido por ser un hospital de tercer nivel y de referencia regional el cual ayudó a obtener una muestra adecuada para esta tesis.

#### **1.5 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuál es la prevalencia de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas?
- ¿Cuál es la incidencia de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas?

- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa?
- ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa?
- ¿Cuáles son las características funcionales de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa?

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 DEFINICIONES**

A lo largo de los años han existido diversos conceptos y clasificaciones de las patologías intersticiales pulmonares, lo que ha causado grandes confusiones y dilemas al momento de diagnosticar estos pacientes. En el año 2002 se crea por primera vez el primer consenso internacional de enfermedades intersticiales para delimitar y designar las pautas y guías a seguir ante pacientes con sintomatología sugestiva de compromiso intersticial (7).

Se define a las Enfermedades Pulmonares Intersticiales como un conjunto de trastornos respiratorios en ausencia de cualquier proceso neoplásico o infeccioso caracterizado por presentar una clínica variada que pueden tener un curso agudo, subagudo o crónico caracterizada cada una de ellas por sus distintos niveles de inflamación y fibrosis que presentan. Se reconocen aproximadamente 150 entidades que comprometen el intersticio pulmonar. En México se considera que, de las enfermedades atendidas en el servicio de neumología, una quinta parte corresponden a las patologías intersticiales (8).

Estas patologías, al no resolverse de forma espontánea o tras un adecuado tratamiento, conllevan a una fibrosis pulmonar y a un exceso de colágeno depositado en el intersticio, destruyendo las unidades alveolo-capilares y provocando alteraciones graves del intercambio gaseoso. Estos procesos pueden suceder de dos maneras: De forma directa como una consecuencia de la injuria a nivel celular y por la respuesta inflamatoria descontrolada producto de la liberación de células pro-inflamatorias y citoquinas pro-fibróticas o por una consecuencia de los procesos tanto regenerativos como reparativos que toman el lugar de las superficies epiteliales y endoteliales (5).

En el 2016, Ryu J.H y Moau, explicaron los cambios sucesivos que ha sufrido el concepto de FPI. Al principio se la conocía también como "Alveolitis fibrosante criptogénica", incluyendo todo tipo de neumonías intersticiales, independientemente

si se podía establecer su causa o no. Finalmente se redefinió a la FPI como aquellas neumonías intersticiales sin causa identificable, integrándose bajo el término de Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NIIs) que se subclasifican en mayores, raras y no clasificables. (Anexo 2) Los mismos autores reconocen que esta enfermedad crónica puede presentar “exacerbaciones agudas”, término conceptualizado por ellos como el “deterioro agudo no explicado del estado respiratorio que se produce durante el curso clínico de los pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática” (9).

De acuerdo a la ALAT, en el 2011 se actualizó la clasificación y nuevas recomendaciones terapéuticas en base a las publicaciones hechas en el 2002 por la ATS/ERS (10).

## **2.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

Estudios han llevado a relacionar que esta enfermedad es consecuencia de diferentes factores predisponentes como: fumador pasivo, aquel que inhala humo de cigarrillo del ambiente en que se encuentra sin que esté fumando; fumador activo, causas orgánicas y causas inorgánicas (11,12).

El tabaquismo, es considerado un factor de riesgo importante en las EPID, considerándose como fumador activo a la persona que consume por lo menos un tabaco en los últimos 6 meses según la OMS (13). En algunas investigaciones se relaciona esta enfermedad con pacientes fumadores que tienen un índice paquete año (IPA) de 20 (14). El tabaquismo se considera que aumenta el riesgo de hemorragia pulmonar por el daño en la membrana basal alveolar y aumento en la permeabilidad a los anticuerpos anti-membrana basal circulantes, que principalmente se ve afectado en individuos diagnosticados con Síndrome de Goodpasture, enfermedad también relacionada con EPID (15,16).

Dentro de las causas orgánicas, dadas por la exposición a antígenos proteicos, se encuentran las actividades laborales asociadas a la agricultura, ganadería y criadero de pájaros, en cuyo caso la enfermedad se denomina Alveolitis Alérgica Extrínseca. En las causas inorgánicas están, la exposición al polvo de

sílice, plomo, asbesto, berilio, talco, hierro, estaño, carbón y madera; la enfermedad intersticial más asociada es la Neumoconiosis (12,17–20).

De acuerdo con Meyer, en la actualidad, las EPID se asocian a la enfermedad por reflujo gastroesofágico como un riesgo a desarrollarla, quedando por determinarse si es causa del daño intersticial pulmonar o causante de las exacerbaciones agudas (21).

Existen factores predisponentes específicos como enfermedades primarias que se consideran son la causa de su desarrollo, como por ejemplo las enfermedades del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes, uso de ciertos fármacos y drogas ilícitas, que se describirán más adelante como clasificación según la clínica (1,5,22).

Las EPID asociadas con enfermedades del tejido conectivo o enfermedades reumatológicas incluyen la esclerodermia (Esclerodermia Sistémica Progresiva/Síndrome CREST), Enfermedad mixta del tejido conectivo, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide (23–25). Paulin, destaca que la prevalencia en la evidencia clínica de las EPID en pacientes con Artritis reumatoideas es del 10% aproximadamente (26). Además, de acuerdo con Summerhil, los síndromes pulmonares-renales como Enfermedad de Wegner o Goodpasture, a menudo se los asocia con este grupo; sin embargo, la manifestación que más predomina es la vasculitis en lugar de la fibrosis (27).

Las entidades asociadas con otras enfermedades sistémicas son la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, la Hepatitis C y el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Las EPID que se relacionan con la exposición a ciertos fármacos son los agentes citotóxicos como bleomicina, busulfán y metotrexato, algunos antibióticos como nitrofurantoína y sulfasalazina, ciertos antiarrítmicos como amiodarona, tocainida y por último medicamentos antiinflamatorios como la penicilamina. Dentro de las drogas ilícitas se incluyen el crack y la heroína (15,28).

Por otro lado, Lympny, sustenta que tanto la exhibición y el procesamiento del antígeno causante son de gran importancia en el desarrollo de la respuesta inmune en la enfermedad, y se cree que los posibles genes que predisponen a los pacientes a estas entidades patológicas son los del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Pueden influir sobre quien desarrolla la enfermedad, aquellos genes que afectan los procesos inmunes, inflamatorios y fibróticos. Si es posible identificar los genes que causan enfermedades caracterizadas por lesiones pulmonares como la fibrosis, eventualmente se podrán implementar intervenciones genéticas para el tratamiento (29).

### **2.3 EPIDEMIOLOGÍA**

Se desconoce con exactitud la prevalencia e incidencia de las EPID. Existen alrededor de 200 tipos de estas enfermedades y muchas de ellas son de causa desconocida. Lympny, muestra una incidencia combinada de los distintos tipos de EPID siendo esta 50 casos por cada 100,000 personas o 1 en 2000 personas. Según Tapia, las cifras que se obtienen en cuanto a la prevalencia e incidencia de estas entidades puede llegar a ser discrepante ya que tanto los conceptos como los métodos diagnósticos no son unificados en todos los estudios a nivel mundial. Sin embargo, se muestran investigaciones del Reino Unido donde la incidencia es de 0,5 por 10.000 personas al año y una prevalencia de 1,5 a 1,8 por 10.000 individuos (30–32).

Así mismo, Portal afirma de igual forma que los datos obtenidos en la epidemiología pueden ser muy variable. La incidencia estimada en España de la EPID está en 7,6 casos por cada 100.000 habitantes, habiendo más frecuencia en las Fibrosis Pulmonar Idiopáticas (FPI) con 1,6 casos por cada 100.000 habitantes. Dentro de los estudios estadounidenses, la prevalencia actual en hombres es mayor comparado con la relación hombre/mujer de 2:1, sin embargo estudios en Noruega comprobaron que no existe mayor diferencia entre ambos sexos viéndose reflejado mayor tabaquismo en mujeres (15,21,33).

En ese sentido, se encontró que un grupo de mujeres con FPI estudiadas en el Hospital María Ferrer de Buenos Aires, Argentina, presentaron diferencias

significativas con respecto a la población masculina; manifestaron una sintomatología más característica de reflujo gastroesofágico (RGE) y adicionalmente tomaron esteroides (inmunosupresores) en mayor cantidad, situación que puede explicar su mayor deterioro y rápida evolución. Además, los pacientes de sexo femenino con FPI, demandaron biopsia quirúrgica con mayor frecuencia para un diagnóstico más acertado. Aun así, tratándose de una patología predominante en el sexo masculino, los factores antes mencionados podrían ser causantes de mayores problemas para el diagnóstico en mujeres con FPI (21,29).

Por otro lado, Raghu en un estudio estadounidense realizado del 2004 al 2010, demostró que la mayor edad y el sexo masculino estuvieron asociados con una alta incidencia a la enfermedad. Sin embargo, en estudios noruegos no encontraron predominio de género, probablemente por el mayor consumo de tabaquismo en mujeres (10).

Meyer en el 2017, informa se ha demostrado que individuos heterocigotos tienen mayor probabilidades para desarrollar FPI y Neumonía pulmonar familiar (NPF). La sobrevida de aproximadamente 5 años luego del diagnóstico puede llegar a disminuir en un 50% cuando el paciente presenta una exacerbación aguda de FPI (21).

Actualmente, no hay estadísticas epidemiológicas recopiladas sobre las EPID en Latinoamérica, sin embargo la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) está trabajando en la recopilación de datos en los países de la región (6). No existen registros estadísticos en relación a la incidencia, prevalencia o manifestaciones de la FPI en nuestro país (17).

## **2.4 CLASIFICACIÓN**

Hasta la actualidad no se ha establecido una clasificación de uso universal sobre las EPID. Sin embargo, varios consensos, grupos y países por su cuenta han tratado de formar clasificaciones prácticas para facilitar el diagnóstico en la vida médica del día a día.

Según la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), una clasificación habitualmente usada en la mayoría de los países latinos es de acuerdo a su etiología, estas se clasifican en: De causa conocida, Neumonías Intersticiales Idiopáticas y Otras (6,34) (Anexo 3).

Por otro lado, de acuerdo con Murray y Nandel existe otra clasificación para las EPID según la clínica en donde divide a estos trastornos intersticiales en siete grupos. Estos son: Patologías fibróticas idiopáticas, EPID asociadas a enfermedades del tejido conectivo, EPID inducidas por tratamientos con drogas, EPID hereditarias, EPID de otras causas, EPID primarias o inclasificables y EPID ocupacionales o ambientales que se subdividen en inorgánicas y orgánicas (Neumonitis por Hipersensibilidad) (Anexo 4) (15,35).

## **2.5 FISIOPATOLOGÍA Y ALTERACIONES GENÉTICAS**

Actualmente, la patogenia de la EPID no ha sido claramente descrita, se sabe que se caracteriza por una alteración en el intercambio gaseoso, producto de lesiones estructurales en el intersticio pulmonar, específicamente en la membrana alveolo-capilar. Inicialmente se atribuían dichas alteraciones a una inflamación persistente; sin embargo, Porth en el 2014, señala que existen lesiones tisulares que terminan en mala cicatrización resultando en fibrosis por depósito de colágeno o “reparación aberrante”. Estos dos mecanismos están fuertemente ligados a exposiciones ambientales, infecciones, alteraciones en las vías moleculares y procesos celulares, entre ellos: adhesión celular, migración, proliferación, apoptosis, etc. Se debe recalcar que a pesar de que muchas de las EPID son desencadenadas por eventos inflamatorios, no necesariamente la inflamación conlleva a remodelación y fibrosis (36,37).

Dicha remodelación estructural de los espacios inter-alveolares más distales que comparten las EPID, conllevan al deterioro estructural y al deterioro del intercambio gaseoso. Anteriormente, se suponía que este era resultado de la persistencia de la inflamación, no obstante el paradigma más recientemente establecido es la lesión tisular acompañado de cicatrización aberrante que como consecuencia genera una fibrosis colagenosa (37).

Las EPID desarrollan un determinado tipo de lesión en los espacios aéreos distales de acuerdo al factor predisponente causante, como por ejemplo: radiación, infección o exposiciones ambientales que dañan las capas epiteliales o endoteliales y la membrana basal asociada. Modelos animales inducidos por bleomicina y modelos genéticos de trastornos de surfactantes demostraron que la apoptosis del epitelio alveolar es un evento temprano crítico y que la inflamación es encontrada en toda EPID, muchas de estas en primera instancia se desencadenan por eventos inflamatorios los que pueden ser una infección o un proceso de hipersensibilidad. A pesar de ello, estos trastornos no necesariamente repercuten en un remodelado de tipo fibrótico y la fibrosis en sí puede acontecer en ausencia de un proceso inflamatorio; de tal modo que, la inflamación tiene un papel prominente, pero no esencial en estas alteraciones de remodelación pulmonar y fibrosis (37,38).

Según estudios inmunológicos, las EPID son trastornos relacionados fuertemente con interacciones entre el epitelio y fibroblastos, y entre el epitelio y la mesénquima, ya que forman parte del rol para la morfogénesis del desarrollo pulmonar. Por lo tanto, se cree que ante una lesión, eventos celulares y moleculares de este tipo se ven comprometidos durante el remodelado o patogénesis de estas enfermedades. Es por eso que las EPID son consideradas como un “re-desarrollo desordenado” del pulmón (36,37).

El tiempo de progresión es variable en pacientes que padecen esta enfermedad, desde ser asintomáticos hasta tener la necesidad de trasplante de pulmón, por lo que se piensa que la modificación de la enfermedad pulmonar es debida a los factores genéticos o ambientales adicionales. Se considera esta variabilidad producto de mutaciones que producen el plegamiento erróneo de pro-PS-C e impiden el procesamiento de la proteína precursora al péptido maduro (22).

Otro riesgo genético de desarrollar fibrosis pulmonar está dado por un polimorfismo de la región promotora del gen mucina 5B (MUC5B), la cual está altamente asociado con la neumonía intersticial familiar (NIF) y a la FPI esporádica (39).

Por otro lado, Lympny, explica la probable existencia de cluster familiar en enfermedades específicas como la Alveolitis Criptogénica Fibrosante (ACF) donde los factores genéticos juegan un papel muy importante (30). La presentación de antígenos y el procesamiento de los mismos son mecanismos básicos de la respuesta inmune, y se pretende que los posibles genes candidatos que predisponen a los pacientes a desarrollar enfermedades pulmonares difusas son los que están dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las responsables de este proceso se cree son las glicoproteínas de superficie celular Antígeno Leucocitario Humano (ALH) del CMH, las cuales presentan antígenos a los linfocitos T para que se activen y reconozcan auto antígenos o para que estimulen una respuesta inmune, dando como resultado la producción de citoquinas y por ende la formación de anticuerpos. De acuerdo a estas investigaciones, se han encontrado ciertas asociaciones entre la ACF y los genes del CMH pero de todos modos los resultados son endebles (27).

## **2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La evaluación inicial de estos pacientes en los que tenemos sospecha de EPID empieza por realizar una historia clínica completa. La versatilidad clínica, patológica y radiológica siempre varía de paciente a paciente y es mucho más marcada en los casos hereditarios, así como se la considera más penetrante en los fumadores, en el sexo masculino y pacientes mayores de edad viéndose más frecuente entre 40 a 70 años y más atenuado pasado 75 años (6,27,40). Sin embargo, King explica que la mayoría de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática en Europa debutan su enfermedad a partir de los 50 años de edad (41).

La edad de presentación de síntomas entre 20 a 40 años es orientativa hacia una enfermedad intersticial relacionada a formas hereditarias o a enfermedad del tejido conectivo, más aún cuando el paciente es de sexo femenino (42). De la misma manera, existe predominio en mujeres en la neumonitis intersticial linfocítica y, predomina el sexo masculino en exposiciones ocupacionales como neumoconiosis (19). Entre enfermedades poco frecuentes relacionadas a la EPID tenemos: Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Eosinofilia Pulmonares,

Sarcoidosis, Síndrome de Gaucher, Síndrome de Hermansky-Pudlak y drogas como: amiodarona, nitrofurantoína, quimioterápicos, etc (41).

La manifestación clínica más frecuente de EPID es la disnea de esfuerzo progresiva que afectan a la membrana alveolo-capilar; la Escala de Disnea Modificada o Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) es la más empleada para determinar la gravedad de la misma; suele estar precedida de tos persistente de tipo no productiva que pasa desapercibida por el paciente en sus etapas iniciales; estos síntomas pueden estar asociados a enfermedades del tejido conectivo así como a antecedentes de exposición ocupacional, ejemplo: asbestosis o silicosis (5,43,44).

Al examen físico, el hallazgo más típico encontrado son los estertores crepitantes secos, tipo “velcro”, considerado signo patognomónico en esta enfermedad; en un 30% de estos pacientes se pueden apreciar acropaquias o dedos en palillo de tambor, no siendo la EPID la única causa conocida (45). En etapas avanzadas, la hipoxemia crónica es causa de hipertensión pulmonar secundaria y cor pulmonale. Las sibilancias son inusuales, aunque han sido reportadas en la neumonitis por hipersensibilidad (5,46,47).

Dentro de la conducta clínica, la determinación del inicio y duración de los síntomas ayuda a abarcar un amplio diagnóstico diferencial. Procesos que se manifiestan de forma aguda o subaguda como la neumonía criptogénica organizada y las EPID asociadas a enfermedades del tejido conectivo, tienen rasgos de neumonías infecciosas atípicas acompañadas de opacidades difusas en la radiografía de tórax, junto con fiebre persistente. Sin embargo las de inicio crónico o indolente pueden ser la FPI, Sarcoidosis y Neumoconiosis, las cuales deben diferenciarse entre sí y además distinguirse con otras enfermedades como la EPOC o la insuficiencia cardíaca (47).

Síntomas poco frecuentes son el dolor en el pecho subesternal de tipo pleurítico relacionado a EPID de tejido conectivo y a fármacos; así como la hemoptisis, que suele típica en la hemorragia alveolar difusa. Sin embargo, su presencia en el

contexto de un paciente con EPID puede implicar una patología maligna sobreagregada (5,47).

Los antecedentes patológicos personales son de gran ayuda para diagnosticar las EPID, es importante interrogar por datos de enfermedad del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes, de consumo de medicamentos asociados a lesión pulmonar o historia de inmunodepresión que pueden orientar al diagnóstico de una EPID una vez descartado otras enfermedades más comunes (5).

Es importante considerar los antecedentes de tabaquismo, sean fumadores actuales o ex fumadores ya que se ha descrito alta incidencia en Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, Neumonitis Intersticial Descamativa, FPI, Sarcoidosis y neumonitis de hipersensibilidad (13,16).

Es necesario indagar por antecedentes de historia familiar, se describe que la agregación familiar y diferencias raciales hacen que sean huéspedes genéticamente susceptibles. Existen reportes de un patrón de herencia autosómico dominante para FPI dentro de las EPID, Esclerosis tuberosa y Neurofibromatosis las cuales demostraron transmisión vertical (5).

De igual manera, se debe considerar explorar por uso previo de medicamentos y exposición de irradiación para excluir la posibilidad de EPID inducida por los mismos, el historial de drogas debe incluir aquellos sin prescripción médica, gotas nasales o productos derivados del petróleo y suplementos de aminoácidos. Por otro lado, la lesión pulmonar por radiación tiene relación directa con la cantidad de pulmón irradiado y dosis acumulativa de la misma; los síntomas pueden desarrollarse de 4 a 12 semanas después de la irradiación o en ciertos casos 6 a 12 meses después (5,11).

De la misma manera, se debe tener en cuenta las exposiciones ocupacionales, ambientales y detallar el grado de exposición, duración, latencia de la misma y uso de dispositivos de protección. Cabe anotar que, síntomas respiratorios, fiebre, escalofríos o una placa de tórax anormal pueden verse relacionados de forma temporal al tipo de trabajo o medio ambiente del paciente, que al interrumpir la

exposición a estos, puede disminuir o inclusive desaparecer la clínica así como los datos radiológicos. Se debe también determinar exposición constantes a mascotas o criaderos de animales, especialmente aves (4,16).

## **2.7 DIAGNÓSTICO**

La evaluación inicial de un paciente sugestivo de EPID tiene como objetivo identificar la probable etiología y su gravedad de acuerdo a lo antes mencionado. Es importante conocer antecedentes de tabaquismo activo establecido mediante el índice paquete año (IPA); así como, tabaquismo pasivo considerados factores de riesgo importantes en esta enfermedad (41).

Lo fundamental para un mejor diagnóstico en un paciente que se sospecha de esta enfermedad es realizar una buena historia clínica con datos completos, incluidos los antecedentes familiares, teniendo en cuenta que existen casos en EPID que se manifiestan en varios miembros de una misma familia como en el caso de algunas FPI en donde se han reportado patrones autosómicos dominantes propios de dicha enfermedad (11).

Los resultados de las pruebas de laboratorio, radiográficas y de función pulmonar complementan al lavado bronco alveolar; sin embargo, la biopsia a cielo abierto es el standard de oro en el diagnóstico de esta patología. Antes de la llegada de la TCAR de tórax, el papel de la radiografía en pacientes con EPID era limitado, pero en los últimos 25 años, esto ha cambiado drásticamente (11).

La radiografía estándar de tórax suele ser el primer método diagnóstico solicitado, el patrón intersticial reticular es el característico, aunque su correlación con el grado de severidad de la enfermedad es mala, a excepción de las imágenes de panalización que indican estadio avanzado de la enfermedad. Del 5-10% de pacientes sintomáticos presentan radiografías normales al inicio de su enfermedad, debido a esto se solicita una tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR), que es un método diagnóstico muy sensible, donde se observan imágenes detalladas de cortes transversales de los pulmones donde se pueden encontrar atenuaciones de los septos inter-alveolares y que en etapas avanzadas se pueden

observar bronquiectasias por tracción; el patrón en vidrio esmerilado es indicativo de intersticiopatía no FPI (5,48).

Si bien es cierto que las EPID son enfermedades que se diagnostican por descarte, así mismo la mejor proximidad diagnóstica que se puede tener para estas patologías, es la identificación y el posterior razonamiento de los distintos patrones encontrados en la TCAR. De acuerdo con Franquet, estas enfermedades pueden congregarse en dos grupos según las características expuestas; se encuentran las patologías con aumento de la densidad pulmonar como las opacidades reticulares y lineales, patrones nodulares, las de “vidrio esmerilado” y las asociadas a la consolidación del espacio aéreo. La perfusión en mosaico y los quistes, son las asociadas a la disminución de la densidad pulmonar (26). Existen varios patrones tomográficos los cuales se describen en detalle en el anexo 5.

El papel que ha asumido la TCAR ha adquirido cada vez mayor relevancia, entre la década de los 80s y principios de los 90s, las primeras investigaciones que emplearon este método de diagnóstico, evidenciaron en estudios de Müller y Miller patrones básicos tomográficos que se correlacionan con las apariencias histopatológicas, que sustentan el enfoque de reconocimiento de patrones utilizado para interpretar las imágenes de TCAR hasta el día de hoy (49).

Otros tipos de diagnóstico por imagen, los cuales no se usan para detectar EPID son la tomografía por emisión de positrones (TEP) que muestra hallazgos muy inespecíficos y no distingue una EPID maligna de una benigna, ya que la captación de F-2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa (FDG) puede verse en la Histiocitosis pulmonar o Sarcoidosis. Otro método es el Escaneo pulmonar con galio-67 (EPG-67) el cual puede tener un papel limitado en la identificación de características específicas de EPID (49).

Funcionalmente, la espirometría presenta una alteración ventilatoria de tipo no obstructivo que se manifiesta por la disminución de la capacidad vital forzada (CVF), la relación VEF1/CVF se encuentra en la mayoría de los casos normal o aumentada. En la pletismografía se observan reducciones en la capacidad pulmonar total (CPT), la capacidad residual funcional (CRF) y el volumen residual (VR), la reducción en los

volúmenes pulmonares se va tornando más marcada a medida que la rigidez pulmonar aumenta con la progresión de la enfermedad, al igual que la disminución de la DLCO. En el Test de marcha de 6 minutos (TM6M) se observa desaturación durante la caminata (50). El control de la función pulmonar se lo lleva a cabo para valorar la gravedad de la afectación pulmonar y establecer el patrón presentado, ya sea restrictivo o mixto, para reducir el número de posibles diagnósticos. En caso de sospecha clínica de bronquiolitis, es recomendable comparar las tomas inspiratorias y espiratorias de la TCAR (51,52).

Por otra parte, cuando se presenta un patrón de tipo obstructivo en la espirometría, teniendo un hallazgo intersticial en la radiografía de tórax y una relación VEF1/CVF reducida sugestiva de una limitación obstructiva del flujo de aire, se sugiere cualquiera de los siguientes procesos como Bronquiolitis constrictiva, Sarcoidosis, Linfangioleiomiomatosis, Neumonitis por hipersensibilidad, Esclerosis tuberosa e Histiocitosis de células de Langerhans pulmonares (11,53).

El Lavado Bronco-Alveolar (LBA) es una prueba sensible que requiere de un personal calificado siendo de gran utilidad en enfermedades como hemorragias pulmonares, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, entre otras (5,11).

Las pruebas de laboratorio básicas de rutina suelen ser poco orientativas en esta enfermedad. No obstante, deben solicitarse exámenes más específicos como estudios serológicos para detectar enfermedades reumáticas subclínicas (54).

Generalmente cuando se obtienen resultados con un ANA positivo, las evaluaciones adicionales que se realizan son anticuerpos anti-ADN de doble cadena y anti-Smith (anti-Sm) para evaluar el lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo. Por otro lado, de acuerdo a King Jr., pruebas adjuntas como la proteína C reactiva (PCR), la tasa de eritrosedimentación o la hipergammaglobulinemia se las considera poco útiles para el diagnóstico ya que resultan ser completamente inespecíficas (11,54) (Anexo 6).

El método diagnóstico más certero es la prueba histopatológica, en la cual va a describir la inflamación y fibrosis manifestada. La biopsia transbronquial poco

utilizada en la actualidad ha sido reemplazada por la biopsia pulmonar a cielo abierto por toracoscopia, además predice el pronóstico y la respuesta terapéutica (3,55).

El lugar adecuado de la biopsia se decide de acuerdo a lo resultados obtenidos en la TCAR. De la misma manera existen patrones anatomopatológicos, de los cuales el NIU se correlaciona con FPI, es por eso que el diagnóstico de EPID y FPI requieren una combinación consecuente de datos clínicos, radiológicos e histopatológicos relevantes (9).

## **2.8 REAGUDIZACIÓN DE EPID**

De las EPID, la más estudiada es la FPI y sobre ella se menciona la presencia de reagudizaciones durante el curso clínico de la misma; siendo los criterios clínicos, los mencionados a continuación: Diagnóstico previo o simultáneo de FPI, empeoramiento inexplicado o manifestación de disnea en los últimos 30 días, una TCAR con nuevas imágenes de vidrio esmerilado bilateral y/o consolidación superpuestas al patrón neumonía intersticial usual (NIU), ausencia de infección pulmonar por BAL y exclusión de otras causas (insuficiencia cardiaca izquierda o embolismo pulmonar) (34,56).

Con cada reagudización por una exacerbación aguda de FPI, se informa que la sobrevida de aproximadamente 5 años luego del diagnóstico puede llegar a disminuir en un 50% (22).

## MARCO LEGAL

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993, este estudio se consideró como una investigación sin riesgo de acuerdo al Artículo 11 de la Resolución 008430/93:

ARTÍCULO 11. Para efectos de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

1. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta (57).

En cumplimiento con los aspectos mencionados con el ARTÍCULO 6 de la presente Resolución, esta tesis se desarrolló conforme a los siguientes criterios (57):

- Explicar si el conocimiento que se pretende producir no puede obtenerse por otro medio idóneo (fórmulas matemáticas, investigación en animales).
- Establecer que la investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación; el Consentimiento Informado de los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.

De acuerdo al Parágrafo Primero del ARTÍCULO 16: En el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el Comité de Ética en Investigación de la

institución investigadora, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo.

## CAPÍTULO III METODOLOGÍA

### 3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Transversal, analítico, retrospectivo, observacional, no experimental, de enfoque cuantitativo.

### 3.1 POBLACIÓN Y MUESTRA

**UNIVERSO:** Todos los pacientes con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas que acudieron al SERVICIO DE NEUMOLOGÍA en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2006-2016

**MUESTRA:** De los 1,432 pacientes correspondientes a la población general obtenida, por medio de la ecuación estadística para proporciones poblacionales, se calculó una muestra de 200 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión con un margen de error del 6% y un intervalo de confianza del 95%.

$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$

n= Tamaño de la muestra  
Z= Nivel de confianza deseado  
p= Proporción de la población con la característica deseada (éxito)  
q= Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso)  
e= Nivel de error dispuesto a cometer  
N= Tamaño de la población

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Historias Clínicas que mencionen como posible diagnóstico EPID.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Historias Clínicas completas.
- Pacientes que tengan documentada al menos una espirometría.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes asmáticos. (CIE-10 J45)

- Pacientes con Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. (CIE-10 J41, J42, J44)
- Pacientes con Enfermedades Pulmonares Infecciosas/Neumonía. (CIE-10 J13, J14, J15, J16, J17, J18)
- Pacientes que no tengan espirometría.

### **3.2 DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN**

**MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:** En el presente estudio el método de recolección de datos fue el levantamiento de Historias Clínicas y resultados de pruebas de espirometría, exámenes tomográficos, antecedentes familiares y factores de riesgo asociados al paciente y demás exámenes complementarios de la base de datos del servicio de Neumología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS durante el periodo 2006-2016.

**ESTADÍSTICA:** Se empleó estadística descriptiva, porcentaje y frecuencia. Además de razón de prevalencias para establecer la relación entre las características clínicas más frecuentes y la epidemiología de los pacientes con las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.

### 3.2.2 HERRAMIENTAS DE RECOLECCIÓN

#### 1. Plantilla de variables para la base de datos

BASE DE DATOS	
Historia Clínica	
Edad	
Sexo	
Tos seca	
Disnea progresiva	
Estertores crepitantes secos “velcro”	
Acropaquias (Dedos en palillo de tambor)	
Patrón Intersticial radiológico por TCAR	
Tabaquismo	
Índice Paquete Año (IPA)	
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	
Factores ocupacionales	
Test de marcha de los 6 minutos (TM6M)	
Estado actual de los pacientes	
Fecha de diagnóstico	
Fecha de muerte	

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumentos de medición de datos	Estadística
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo que han vivido desde su nacimiento los pacientes diagnosticados de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.	41-50 51-60 >60	Ordinal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres (58).	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres con diagnóstico de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.	Femenino Masculino	Nominal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje
Tos seca	Contracción espasmódica repentina, a veces	Contracción espasmódica repentina, a veces	Sí No	Nominal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje

	repetitiva de la cavidad torácica que resulta en una liberación violenta del aire de los pulmones que es seca y sin expectoración (59).	repetitiva de la cavidad torácica que resulta en una liberación violenta del aire de los pulmones que es seca y sin expectoración en pacientes con diagnóstico de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.				
Disnea progresiva	Dificultad respiratoria que se traduce en falta de aire que se incrementa en la temporalidad (43).	Dificultad respiratoria que se traduce en falta de aire y que incrementa en la temporalidad en pacientes diagnosticados con Enfermedades Pulmonares Intersticiales	Sí No	Nominal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje

		Difusas.				
Estertores crepitantes secos “velcro”	Ruidos inspiratorios que simulan el despegar de un velcro (44).	Ruidos inspiratorios que simulan el despegar de un velcro en pacientes diagnosticados con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas inhala.	Sí No	Nominal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje
Acropaquias (Dedos palillos de tambor)	Engrosamiento de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies, indoloro e insensible (45).	Engrosamiento de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies, indoloro e insensible en pacientes diagnosticados con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.	Sí No	Nominal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje
Patrón intersticial	Imágenes de mayor atenuación	Imágenes de mayor atenuación	-Patrón lineal-reticular	Nominal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje

radiológico por TCAR	que producen aumento de la densidad pulmonar (52).	que producen aumento de la densidad pulmonar en pacientes con síntomas clínicos de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.	-Patrón nodular-reticulonodular. -Patrón vidrio esmerilado -Patrón quístico.		ión	e
Espirometría	Estudio indoloro del volumen y ritmo del flujo de aire dentro de los pulmones para evaluar la función pulmonar en personas con enfermedades pulmonares obstructivas o restrictivas.	Estudio indoloro del volumen y ritmo del flujo de aire dentro de los pulmones para evaluar la función pulmonar en pacientes diagnosticados con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.	-Patrón restrictivo -Patrón normal	Nominal	Historia Clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Tabaquismo	Enfermedad crónica	Enfermedad crónica	Sí No	Nominal	Historia Clínica/	Frecuencia y

	adictiva a la nicotina que actúa sobre el Sistema nervioso central y que progresa con recaídas (13).	adictiva a la nicotina que actúa sobre el Sistema nervioso central y progresa con recaídas en pacientes diagnosticados con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.			Observación	Porcentaje
Índice Paquete Año (IPA)	Cálculo donde se multiplica el número de cigarrillos fumados por día por el número de años en que la persona ha fumado (14).	Cálculo donde se multiplica el número de cigarrillos fumados por día por el número de años en que pacientes fumadores o ex fumadores diagnosticados con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.	-Menor a 5 -5-14 -Mayor a 15	Ordinal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y Porcentaje

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	Paso del contenido del estómago hacia el esófago por una disfunción del esfínter esofágico inferior (60).	Paso del contenido del estómago hacia el esófago por una disfunción de esfínter esofágico inferior en pacientes diagnosticados con Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.	Si No	Nominal	Historia Clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Factores ocupacionales	Actividades ocupacionales: exposición a humo de leña, cemento y neumoconiosis (33).	Actividades ocupacionales: exposición a humo de leña, cemento y neumoconiosis en pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa.	- Exposición a humo de leña - Exposición al cemento. - Neumoconiosis	Nominal	Historia Clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Test	Evaluación	Evaluación de	Sí	Nominal	Historia	Frecuencia

marcha de 6 minutos	de la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular, metabólico, músculo esquelético y neuromuscular al estrés impuesto por el ejercicio (50).	la respuesta de los sistemas respiratorio (desaturación de oxígeno), cardiovascular, metabólico, músculo esquelético y neuromuscular al estrés impuesto por el ejercicio en pacientes con sospecha de EPID.	No		Clínica/ Observación	a y porcentaje
Estado actual de los pacientes.	Etapa que determina si una persona se encuentra viva o muerta en la actualidad.	Etapa que determina si una persona se encuentra viva o muerta al momento de la revisión de las historias clínicas en pacientes diagnosticados con EPID.	- Pacientes vivos - Pacientes muertos	Nominal	Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y porcentaje
Fecha de diagnóstico	Data en la cual una	Data en la cual un			Historia Clínica/	Frecuencia y

co	persona ha sido diagnosticada de una enfermedad (61).	paciente del HTMC ha sido diagnosticada de EPID.			Observación	porcentaje
Fecha de muerte	Data en la cual una persona ha fallecido (62).	Data de fallecimiento de un paciente del HTMC que haya sido diagnosticado de EPID.			Historia Clínica/ Observación	Frecuencia y porcentaje

### 3.3 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio cuenta con la aprobación del Consejo Directivo de la facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y con la autorización de la Dra. María Antonieta Zunino, coordinadora general de investigación del departamento de estadísticas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS.

La información que se obtuvo a partir de las bases de datos del departamento de estadísticas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS, se manejó con absoluta confidencialidad, y se asignaron códigos para cada uno de los pacientes estudiados, según su historia clínica.

## CAPÍTULO IV RESULTADOS

Entre el año 2006 al 2016 se atendieron 1.432 pacientes (4.18%), diagnosticados de EPID en el área de neumología del HTMC-IEES. Se escogió de forma aleatoria 200 historias clínicas de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, representando el 13,9% para realizar esta investigación. La prevalencia fue de 2 por cada 100 pacientes que acudieron a este servicio.

Tabla 1. Caracterización de muestra estudiada.			
<b>Sexo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Valor P</b>
Masculino	111	55,5%	----
Femenino	89	44,50%	----
<b>Edad</b>			
41-50	13	6,50%	----
51-60	25	12,50%	----
> 60	162	81%	----
<b>Tos seca</b>			
Sí	139	69,50%	----
No	61	30,50%	----
<b>Disnea progresiva</b>			
Sí	189	94,50%	----
No	11	5,50%	----
<b>Estertores crepitantes secos "velcro"</b>			
Sí	132	66%	----
No	68	34%	----
<b>Acropaquias</b>			
Sí	30	15%	----
No	170	85%	----

Tabla 1.1 Caracterización de muestra estudiada. (cont)			
<b>Patrón intersticial radiológico por</b>			
<b>TCAR</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Valor P</b>
Lineal	123	61,50%	----
Reticular/ Reticulo-nodular	20	10%	----
Vidrio esmerilado	11	5,50%	----
Condensación/ Consolidación	23	11,50%	----
Difuso	23	11,50%	----
<b>Espirometría</b>			
Restrictivo	196	98,00%	----
Normal	4	2%%	----
<b>Tabaquismo</b>			
Sí	155	77,50%	<0,001
No	45	22,50%	----
<b>IPA</b>			
< 5	126	63%	----
Entre 5 -14	58	29%	----
>15	1	0,50%	----
<b>ERGE</b>			
Sí	176	88%	< 0,001
No	24	12%	----
<b>Factores ocupacionales</b>			
<i>Exposición humo de leña</i>			
Sí	38	19%	----
No	162	81%	----
<i>Exposición al cemento</i>			
Sí	17	8,50%	----
No	183	91,50%	----
<i>Neumoconiosis</i>			
Sí	9	4,50%	----
No	191	95,50%	----
<b>Test marcha 6 minutos</b>			
Sí	65	57,50%	----
No	48	42,40%	----
<b>Estado actual pacientes</b>			
Vivos	92	46%	----
Fallecidos	108	54%	----

En cuanto a la incidencia se muestra en el siguiente gráfico los datos obtenidos en el lapso de 10 años que duró la investigación.

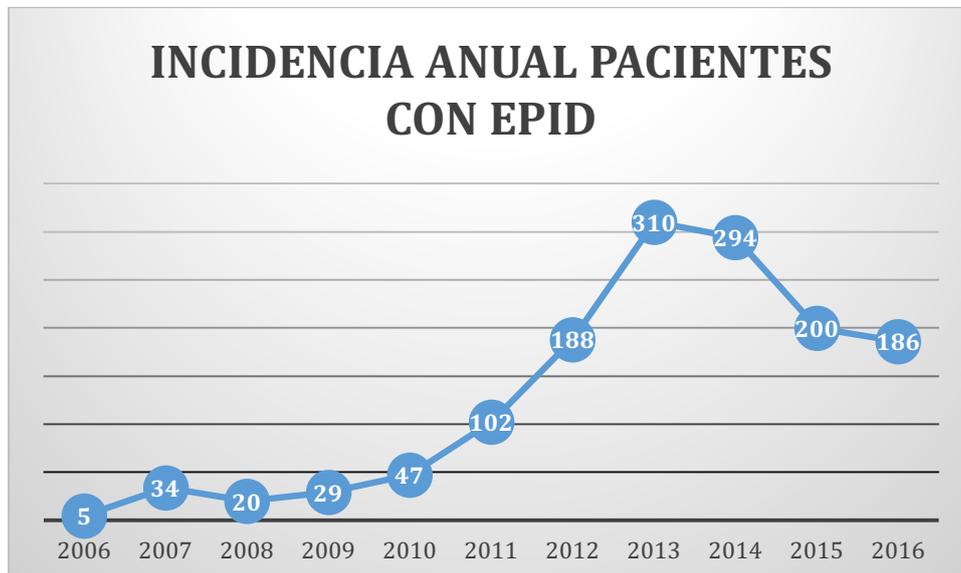


Gráfico 1. Incidencia anual de los pacientes diagnosticados con EPID del 2006 al 2016.

De la muestra seleccionada, el 6,5% (13) tienen entre 41 a 50 años de edad, el 12,5% (25) tienen de 51 a 60 años y por último el 81%, 162 pacientes son mayores de 60 años de edad.

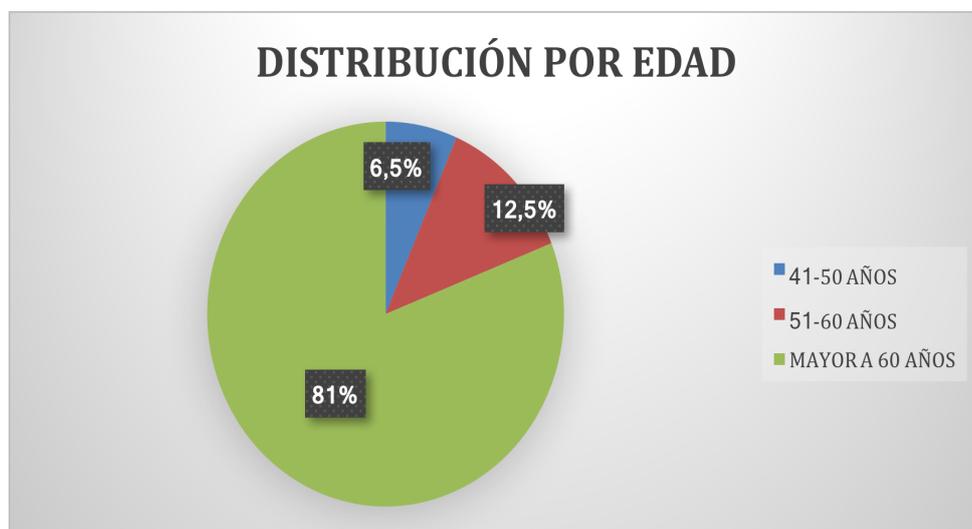


Gráfico 2. Distribución por edad en pacientes con EPID.

Por otro lado, el 55,5% (111) son pacientes de sexo masculino y el 44,5% (89) de sexo femenino. Dentro de los grupos etarios de entre 51 a 60 años, 15 pacientes (8%) eran mujeres y 10 de ellos (5,30%) eran hombres. Además, del grupo etario de mayores a 60 años, el 35% (65 sujetos de estudio) eran de sexo femenino y 51,8% (97) de sexo masculino.

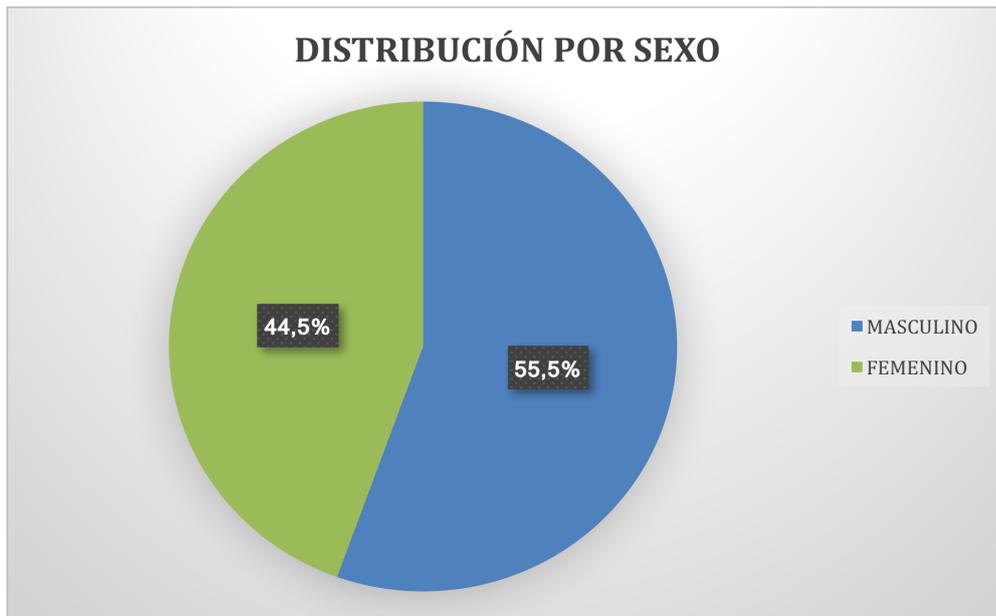


Gráfico 3. Distribución por sexo en pacientes con EPID.

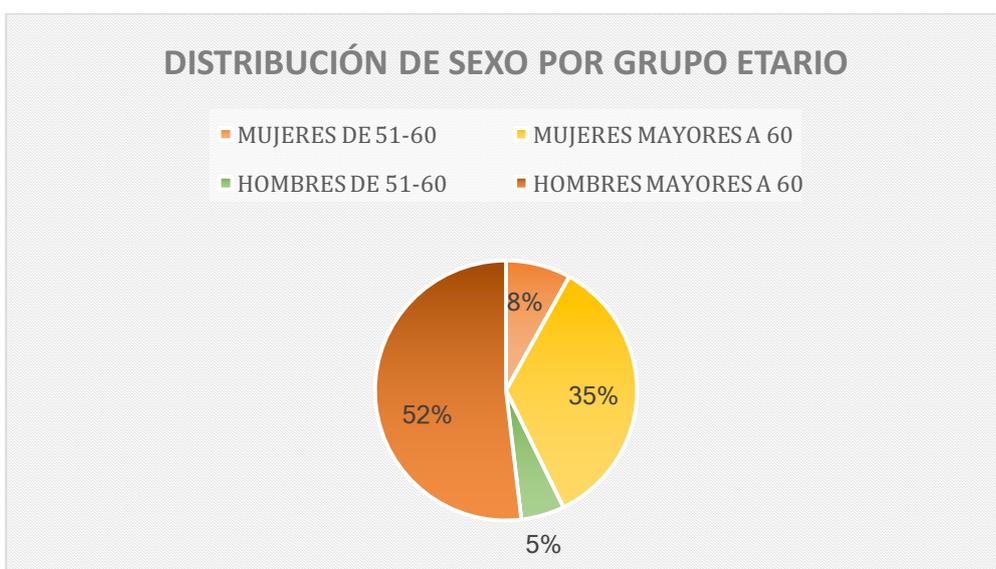


Gráfico 4. Distribución por sexo según grupo etario en pacientes con EPID.

Dentro de los factores de riesgo, el tabaquismo se encontró en el 77,5% (155) de los pacientes. Del grupo de fumadores, el Índice Paquete Año (IPA) menor a 5, se presentó en el 63% (126), el IPA de 5-14 se presentó en el 29% (58) y el IPA mayor o igual a 15 se presentó en el 0,5% (1) de los pacientes. El estudio demostró que los pacientes que eran fumadores, tuvieron 11 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad en relación a los no fumadores ( $P < 0.001$ ).

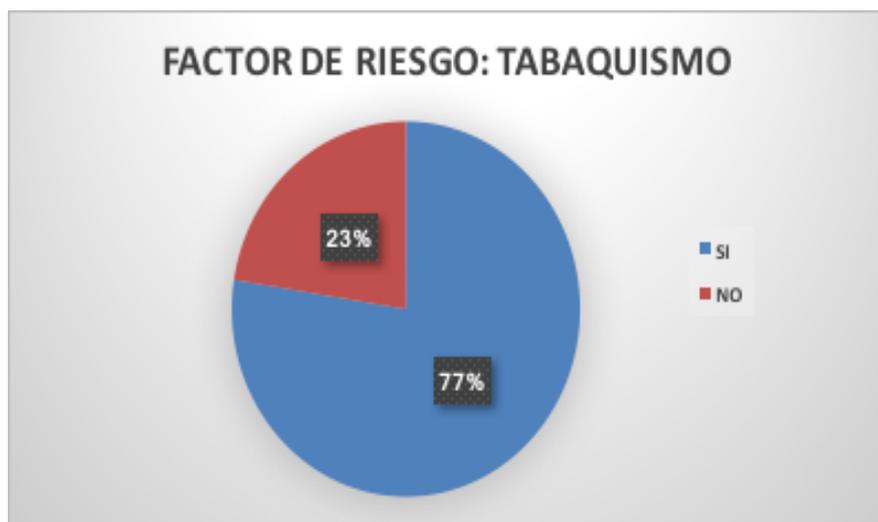


Gráfico 5. Distribución del Tabaquismo como factor de riesgo en pacientes con EPID.

El 88% (176) fueron diagnosticados de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), se demostró que 52% (91 pacientes) de ellos fueron hombres y 48% (85) mujeres. Entre los factores de exposición, podemos mencionar que el 19% (38) refirieron contacto a humo de leña; el grupo que trabajaba con cemento representó el 8,5% (17) y finalmente, los que manifestaron neumoconiosis abarcaron el 4,5% (9 pacientes).

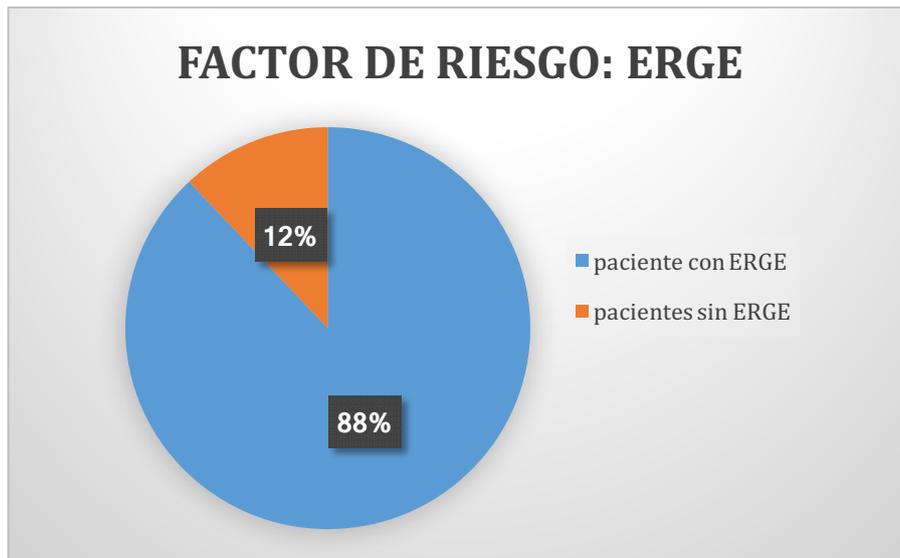


Gráfico 6. Distribución de la ERGE como factor de riesgo en pacientes con EPID.

Entre las características clínicas de esta enfermedad, la tos seca se evidenció en el 69,5% (139) de los pacientes; la disnea progresiva, en el 94,5% (189); estertores crepitantes se hallaron en 132 sujetos de estudio (66%). Las acropaquias en el 15% (30) de los pacientes estudiados.

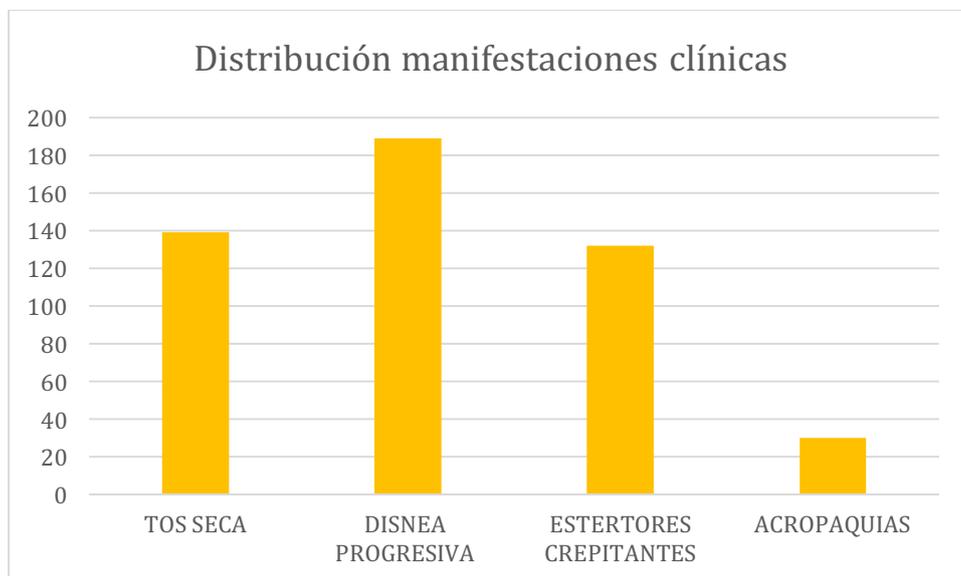


Gráfico 7. Distribución de las características clínicas en pacientes con EPID.

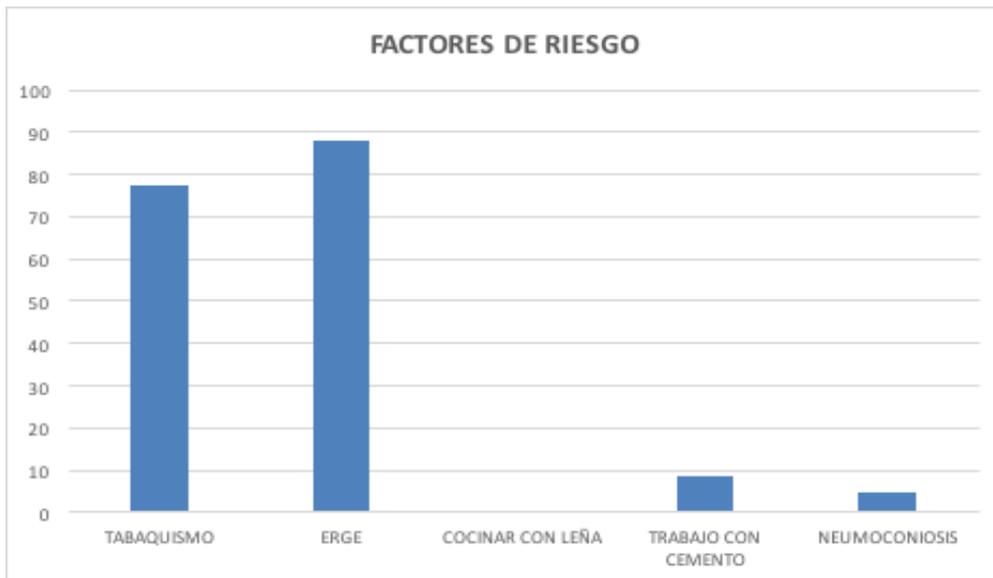


Gráfico 8. Distribución de los factores de riesgo en pacientes con EPID.

De los hallazgos tomográficos descritos en las historias clínicas revisadas, se menciona la siguiente distribución: patrón lineal 61,5%, 123 pacientes; patrón difuso 11,5% (23), patrón de condensación/consolidación el 11,5% (23), patrón reticular o reticulonodular: 10% (20) y patrón en vidrio esmerilado: 5,5% (11). Por otro lado, de la muestra analizada, el 65% (130) se correlacionó a un patrón tomográfico de NIU.

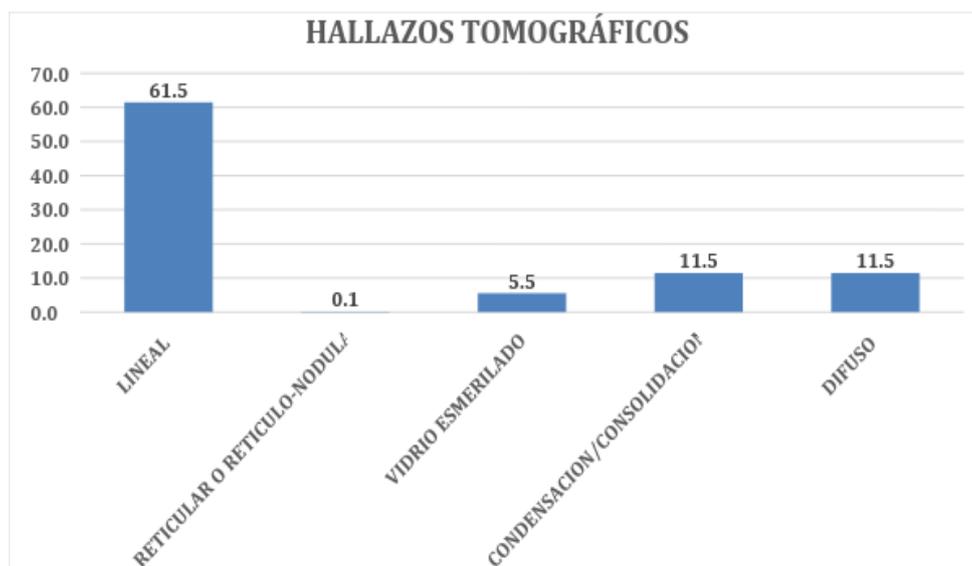


Gráfico 9. Distribución de los tipos de patrones tomográficos en pacientes con EPID.

En lo referente a pruebas funcionales encontramos que el 98% (196) presentó un patrón restrictivo y el 2% (4) mostraron un patrón normal. La Prueba de Marcha de 6 Minutos (PM6M) estaba registrada en el 56,5% (113) de los 200 pacientes estudiados. De los cuales 65 pacientes tuvieron una desaturación de O<sub>2</sub> durante la prueba.

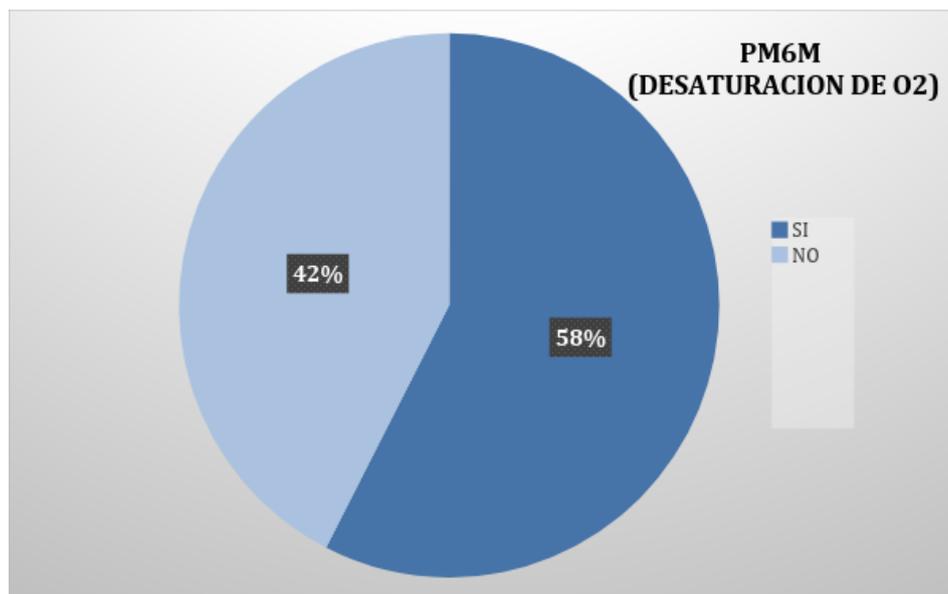


Gráfico 10. Distribución de la desaturación de O<sub>2</sub> en la PM6M en pacientes con EPID.

Dentro de los diagnósticos descritos en las historias clínicas, se hallaron los siguientes: Fibrosis Pulmonar Idiopática en el 53,5% (107); el 45% (90) fue diagnosticado de Neumonía Intersticial Idiopática; el 1% (2) de Neumonitis por carbón y el 0,5% (1) presentó Asbestosis. Por otra parte, se estableció que de los 200 pacientes analizados, el 54,1% (79) de ellos continuaban vivos hasta el momento de la recolección de datos y el 45,8% (67) ya habían fallecido; siendo el tiempo de sobrevida luego de haber sido diagnosticados de 3 años.

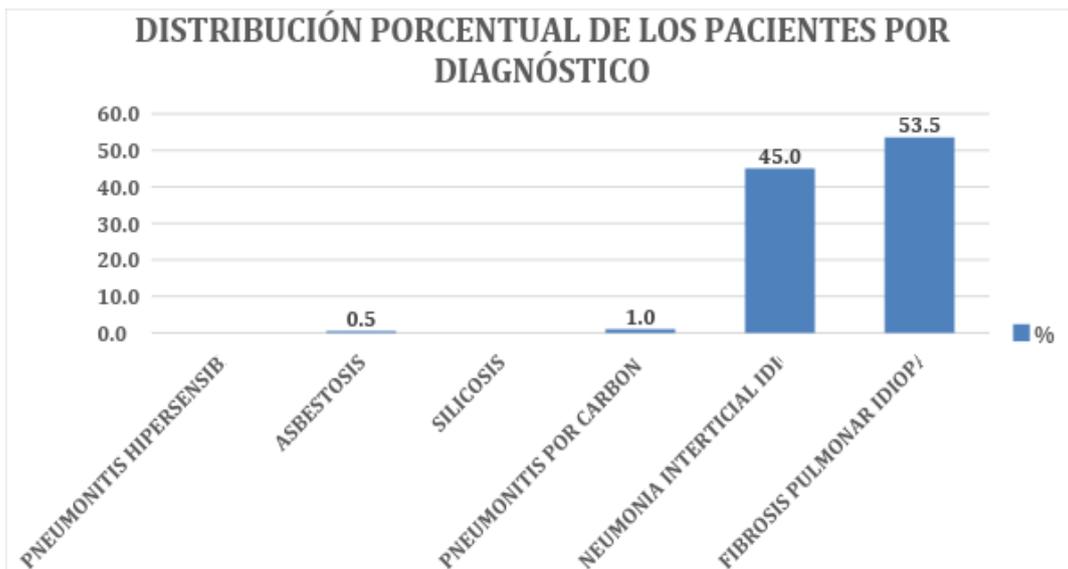


Gráfico 11. Distribución porcentual por tipo de diagnóstico en pacientes con EPID.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS DATOS

En la presente investigación se determinó que en la población con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa, los mayores de 60 años de edad fueron el grupo etario más importante, dato que coincide con Lympany, Summerhill, Raghu y Mejía que afirman que el grupo etario más frecuente en población estadounidense es de mayores a 65 años. Por otro lado, Caro, Alberti y Fernández encontraron que la EPID es más frecuente en hombres, lo que se contrapone con los resultados de esta investigación, donde no se encontró la brecha diferencial mencionada; lo que podría atribuirse a que el tabaquismo en el sexo femenino se ha incrementado rápidamente en los últimos años.

La incidencia de las EPID se conocía poco en los primeros años del estudio, luego a partir del 2011 el número de pacientes diagnosticados empezó a aumentar considerablemente. Estos datos encontrados coinciden con la aparición de las nuevas guías de clasificaciones por la ATS/ETS, mayores publicaciones del manejo clínico, métodos diagnósticos y nuevos tratamientos para el abordaje terapéutico. En los últimos años estudiados, el número de pacientes disminuyó levemente, lo que se puede intuir que al tener mayor experiencia en el tema los médicos pudieron ser capaces de disgregar con otros diagnósticos diferenciales a los pacientes del

área. Además se puede deducir que en los siguientes años, las demás unidades de salud fueron obteniendo más especialidades, capacitados para tratar enfermedades respiratorias y por ende no sería necesario referir a los pacientes al hospital de la investigación.

Analizados todos los factores de riesgo en conjunto, se determinó que en los sujetos analizados, el ERGE fue el factor preponderante para el desarrollo de la EPID, a diferencia de otros estudios en los cuales, el tabaquismo fue el principal factor de riesgo para sus respectivas poblaciones como lo dice Pinto, King y Kligerman (2017). No fue posible determinar si la población femenina de este estudio presentó factores predisponentes al desarrollo de la patología como el consumo de esteroides mencionado por Caro et al. debido a que no se analizó esa variable. Los demás factores de riesgo descritos no mostraron relevancia significativa en la investigación debido a que la muestra de la población escogida fue pequeña.

Coincidente con la literatura internacional, la disnea progresiva es la manifestación más frecuente, seguida de tos seca. De igual manera, la acropaquia fue observada en bajo porcentaje en pacientes con EPID, al igual que lo mencionan Grossman y Tapia.

En lo referente a los métodos de diagnóstico, el patrón espirométrico restrictivo fue el más predominante, similar a los reportados en estudios mundiales. De los patrones tomográficos intersticiales de la EPID, el más incidente en nuestro estudio fue el patrón lineal, que se correlacionó con lo encontrado por Contreras, estudio realizado en una población de Ecuador. Estudios de Mejía afirman que el marcado histológico de la FPI está dado por el patrón tomográfico de NIU, en contraste, el 65% de la población analizada se asoció con el patrón tomográfico de NIU pero no se relacionó con los hallazgos encontrados en el porcentaje de diagnósticos puntualizados en las historias clínicas, 53,5% con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Esto puede ser causado por falta de experiencia en la interpretación de patrones tomográficos por parte de los médicos.

Por otro lado, Mejía explica que pacientes con estas entidades intersticiales presentan un promedio de supervivencia de 2.5 a 3 años. Este estudio coincide con los pacientes estudiados en esta investigación con una supervivencia promedio desde el momento del diagnóstico de 2.7 años.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

De manera general, el presente estudio evidenció en la población analizada, características similares a los mostrados en otros países; a excepción de la presencia de Enfermedad por Reflujo gastroesofágico, que fue determinado como el factor de riesgo más relacionado con el desarrollo de la EPID. Los pacientes fumadores tuvieron un riesgo 11 veces mayor de desarrollar la enfermedad que aquellos que no fumaban.

Este estudio es el primero en realizarse en la ciudad de Guayaquil, presentó limitaciones para su desarrollo como las historias clínicas, que no se encontraban bien detalladas y tenían datos incompletos en los primeros años de estudio, luego con el paso de los años se puede apreciar que las mismas van siendo más completas y ordenadas teniendo la mayoría de los datos necesarios para el estudio.

El conocimiento y la concientización de este tema es de suma importancia para la población en general. El tener un mayor conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de la EPID, ayuda a prevenir o corregir factores de riesgo ya sean etiológicos o factores precipitantes, de este modo diagnosticar oportunamente a los pacientes, mejorar los métodos terapéuticos y al mismo tiempo aumentar la supervivencia o evitar altas tasas de mortalidad que conlleva esta patología.

Se recomienda que se realicen estudios similares o complementarios a esta investigación en otros hospitales de referencia, de otras zonas geográficas del país, para de esta manera conseguir una visión más completa sobre las características clínicas, etiológicas, factores predisponentes y de riesgo más frecuentes de esta entidad a nivel nacional, y verificar si el comportamiento de la patología es el mismo en otras regiones. Esto da la posibilidad de evaluar el impacto que tiene en la

población e identificar la necesidad de ciertos servicios de salud para determinados pacientes y simultáneamente contribuir en mejorar su calidad de vida.

## **CAPÍTULO V**

### **ABREVIACIONES**

#### **A**

ALAT: Asociación Latinoamericana de Tórax

ATS: American Thoracic Society

#### **C**

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CPT: Capacidad Pulmonar Total

CVF: Capacidad Vital Funcional

#### **E**

EPD: Enfermedad Pulmonar Difusa

EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial

EPID: Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas

ERS: European Respiratory Society

#### **F**

FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática

#### **H**

HTMC: Hospital Teodoro Maldonado Carbo

#### **L**

LBA: Lavado Bronco Alveolar

#### **M**

MUC5B: Gen mucina 5B

mMRC: Modified Medical Research Council

#### **N**

NICA: Neumonía Intersticial con características autoinmunes

NII: Neumonías Intersticiales Idiopáticas

NIF: Neumonía Intersticial Familiar

NPF: Neumonía Pulmonar Familiar

NIU: Neumonía Intersticial Usual

## **T**

TCAR: Tomografía Computarizada de Alta Resolución.

## **V**

VR: Volumen Residual

## CAPÍTULO VI

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liebow AA, Carrington. The interstitial pneumonias. LeMay M, editors. 1st ed.
2. Katzenstein A-LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4):1301–1315.
3. Selman M. Clasificación actual de las neumonías intersticiales idiopáticas [Internet]. Elsevier; 2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es>
4. American Thoracic Society (último), European Society Respiratory. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am Thorac Soc*. junio;
5. Murray JF, Mason RJ, editores. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010. 2 p.
6. Asociación Latinoamericana de Tórax. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Primera Edición.
7. Vaquero M. Neumonías intersticiales idiopáticas pediátricas y del adulto: conceptos actuales sobre su clasificación y patogénesis. *Rev Esp Patol*. abril de 2008;41(2):85-98.
8. Mejía M. Primer Consenso Mexicano sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Neumol Cir Torax* [Internet]. marzo de 2016;75. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/neumologia>
9. Ryu JH, Moua T. Current concepts and dilemmas in idiopathic interstitial pneumonias. *F1000FacultyReviews*. 10 de noviembre de 2016;1.
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based

Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 15 de marzo de 2011;183(6):788-824.

11. Talmadge E. King, Jr., M.D. Approach to the adult with interstitial lung disease Diagnostic testing [Internet]. Disponible en:  
[https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-diagnostic-testing?search=Approach%20to%20the%20adult%20with%20interstitial%20lung%20disease:%20Clinical%20evaluation&source=search\\_result&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-diagnostic-testing?search=Approach%20to%20the%20adult%20with%20interstitial%20lung%20disease:%20Clinical%20evaluation&source=search_result&selectedTitle=2~150)
12. Hagemeyer L, Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(4):43.
13. OMS. Manual Nacional de Abordaje del Tabaquismo [Internet]. Programa Nacional para el Control del Tabaco del Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay.; Disponible en:  
<http://www.who.int/fctc/reporting/Annexsixurue.pdf>
14. Organización Médica Colegial (OMC). Guía de Buena Práctica Clínica en el abordaje del Tabaquismo [Internet]. Ministerio de sanidad y consumo; Disponible en: <http://files.sld.cu/antitabaquica/files/2012/12/gbpc-abordaje-tabaquismo.pdf>
15. Tapia R, Andrade C, González H. Enfermedad pulmonar intersticial difusa: revisión. Rev Chil Med Intensiva. 2006;21(2):87–96.
16. PINTO A, PALMA E, SABBAGH E, FERNÁNDEZ C, UNDURRAGA Á, others. Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco. Rev Chil Enfermedades Respir. 2016;32(4):233–243.
17. Remón Ramírez L, Uvidia Cepeda G, Castro Hayes OJ. Fibrosis pulmonar idiopática en un ecuatoriano adulto de la provincia de Riobamba. Medisan. 2016;20(1):67–72.
18. Mahler H. Trampolín para la acción de salud para todos. Crónica OMS. 40(3):121–128.

19. Kligerman S, Franks TJ, Galvin JR. Clinical-Radiologic-Pathologic Correlation of Smoking-Related Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Radiol Clin North Am.* noviembre de 2016;54(6):1047-63.
20. Bargagli E, Lavorini F, Pistolesi M, Rosi E, Prasse A, Rota E, et al. Trace metals in fluids lining the respiratory system of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse lung diseases. *J Trace Elem Med Biol.* julio de 2017;42:39-44.
21. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med.* 10 de abril de 2017;1-17.
22. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part II: state-of-the-art patient management. *Expert Rev Respir Med.* 13 de abril de 2017;1-16.
23. Mejía Ávila ME. Neumonías intersticiales idiopáticas. *Neumol Cir Tórax.* 2008;67:73-4.
24. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol.* diciembre de 2014;10(12):728-39.
25. ASSAYAG D, LEE JS, KING TE. RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A REVIEW. 2014;8.
26. Francisco Paulin. Rheumatoid Arthritis-associate interstitial Lung Disease and phenotypic traits suggest overlappig disease mechanisms.
27. Eleanor M Summerhill. Interstitial (Nonidiopathic) Pulmonary Fibrosis: Background, Pathophysiology, Etiology. :5.
28. Rodríguez Portal JA, Díaz Baquero A, Rodríguez Becerra E. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática. En: *Neumología [Internet]. Tercera Edición.* p. 403-12. Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/EB04-34%20FPI.pdf>
29. Patel AS, Doyle TJ, Shi Y, Liu Y, Hatabu H, Nishino M, et al. ENFERMEDADES INTERSTICIALES. :9.

30. Lympany PA. Interstitial Lung Disease: Pathophysiology and Genetic Predisposition. :15.
31. Fink L. Interstitielle Lungenerkrankungen: Auf das Muster kommt es an. *Pathol. novembre de 2014*;35(6):597-605.
32. Ancochea Bermúdez J, Miguel Díez J de. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Majadahonda, Madrid: Ergon; 2008.
33. Portal JAR, Baquero AD, Becerra ER. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática. :12.
34. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 1 de marzo de 2014;23(131):40-54.
35. Wyngaarden, JB, Smith. Interstitial lung disease. En: 19th ed. Philadelphia: WD Saunders Co; Disponible en:  
[https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F80757~PULM%2F62236&topicKey=PULM%2F4358&rank=2~150&source=see\\_link&search=interstitial%20diffuse%20lung%20disease](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F80757~PULM%2F62236&topicKey=PULM%2F4358&rank=2~150&source=see_link&search=interstitial%20diffuse%20lung%20disease)
36. Grossman SC, Porth C, Lippincott Williams & Wilkins. Porth's pathophysiology: concepts of altered health states. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
37. Glasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of Interstitial Lung Disease in Children and Adults. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 5 de marzo de 2010;23(1):9-14.
38. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(3):378–381.
39. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. *MUC5B* Promoter Polymorphism and Interstitial Lung Abnormalities. *N Engl J Med.* 6 de junio de 2013;368(23):2192-200.

40. FRANQUET T. Enfermedades intersticiales pulmonares relacionadas con el consumo de tabaco. :12.
41. Talmadge E. King, Jr., M.D. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation [Internet]. UpToDate; 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation?search=Approach+to+the+adult+with+interstitial+lung+disease%3A+Clinical+evaluation&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation?search=Approach+to+the+adult+with+interstitial+lung+disease%3A+Clinical+evaluation&source=search_result&selectedTitle=1%7E150)
42. Solera AMA, Bastidas AR, Quintana G, Oñate RV, Reyes E, Bello JM, et al. Caracterización de pacientes con compromiso pulmonar intersticial asociado a esclerosis sistémica atendidos en el Hospital Militar Central desde enero de 1998 a mayo de 2008. 2008;15(4):8.
43. G. Sáez Roca. Valoración del paciente con disnea. Escalas de medición. En. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/EB03-23%20disnea.pdf>
44. Miguel Díez J de. Manual de neumología clínica. 2a ed; 2009.
45. Toribio MC, Galnares E. Acropaquias. SEMERGEN-Med Fam. 2009;35(8):415–417.
46. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of Lung Auscultation. N Engl J Med. 20 de febrero de 2014;370(8):744-51.
47. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. Respir Med. octubre de 2016;119:150-4.
48. Kusmirek JE, Martin MD, Kanne JP. Imaging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Radiol Clin North Am. noviembre de 2016;54(6):997-1014.
49. Walsh S, Hansell D. High-Resolution CT of Interstitial Lung Disease: A Continuous Evolution. Semin Respir Crit Care Med. 30 de enero de 2014;35(01):129-44.

50. Laura Gochicoa-Rangel. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cir Torax*. 6 de octubre de 2015;74:127-36.
51. Molina J, Trigueros JA, Quintano JA, Mascarós E, Xaubet A, Ancochea J. Fibrosis pulmonar idiopática: un reto para la atención primaria. *SEMERGEN - Med Fam*. abril de 2014;40(3):134-42.
52. Giménez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Semin Fund Esp Reumatol*. octubre de 2013;14(4):97-105.
53. Meredith C McCormack. Overview of pulmonary function testing in adults. *UpToDate*. 11 de marzo de 2016;20.
54. Maglione PJ, Overbey JR, Cunningham-Rundles C. Progression of Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. noviembre de 2015;3(6):941-50.
55. Vaszar LT, Larsen BT, Swanson KL, Ryu JH, Tazelaar HD. Diagnostic utility of surgical lung biopsies in elderly patients with indeterminate interstitial lung disease: Surgical biopsies for ILD in the elderly. *Respirology*. mayo de 2018;23(5):507-11.
56. Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 1 de marzo de 2013;22(127):26-32.
57. Acevedo Pérez I. Aspectos éticos en la investigación científica. *Cienc Enferm*. 2002;8(1):15–18.
58. UNICEF. Aplicando genero aguasaneamiento.pdf.
59. L. Núñez Chicharro. 160/293 - Tos seca: ¿Síntoma Banal o enfermedad? *ELSEVIER*; 2015.
60. Javier Alcedo, Fermín Mearin. La enfermedad por reflujo gastroesofagico y sus complicaciones [Internet]. Asociación Española de Gasroenterología; Disponible en: <http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas->

practicas/11\_La\_enfermedad\_por\_reflujo\_gastroesofagico\_y\_sus\_complicaciones.pdf

61. Carlos Arteaga Basurto. Diagnóstico. 2001.

62. Arellano LFH. EL SIGNIFICADO DE LA MUERTE. Rev Digit Univ. 2006;7.

## CAPÍTULO VII

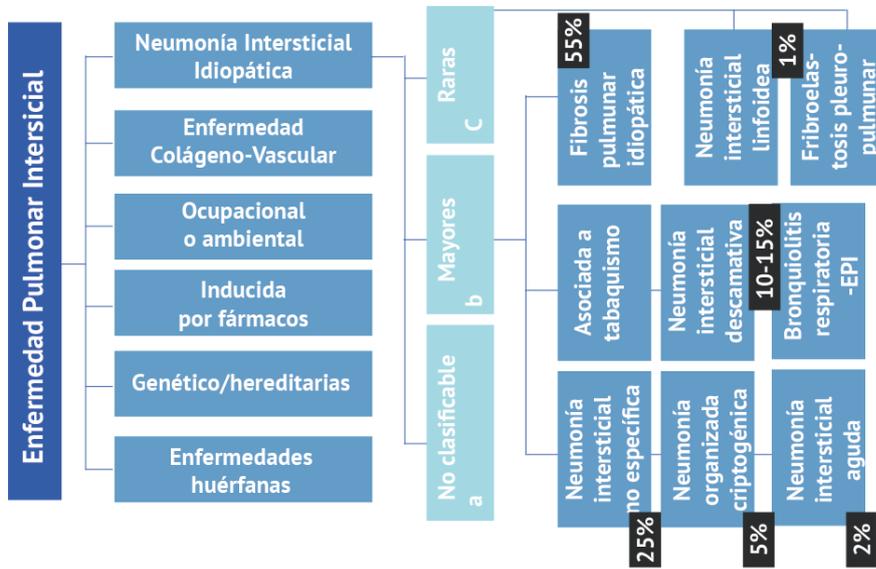
### ANEXOS

#### ANEXO 1.

Clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (Consenso 2002).	
Abreviaturas: EPI, enfermedad pulmonar intersticial	
Entidad clínica	-Cuadro histológico
Fibrosis pulmonar idiopática	-Neumonía intersticial usual
Neumonía intersticial no específica	-Neumonía intersticial no específica
Neumonía organizativa	-Neumonía organizativa
Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI	-Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI
Neumonía intersticial aguda	-Daño alveolar difuso
Neumonía intersticial linfoidea	-Neumonía intersticial linfoidea
Neumonía intersticial descamativa	-Neumonía intersticial descamativa

Imagen tomada de Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. – Asociación Latinoamericana de Tórax. 1ra edición. (Consenso 2002).

## ANEXO 2



**Anexo 2.** Las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) son un grupo heterogéneo de entidades incluidas bajo el amplio término de EPID. Las NII se subdividen de acuerdo con el Consenso American Thoracic Society/European Respiratory Society 2013 (ATS/ERS) en tres categorías principales: **a)** Las no clasificables por características morfológicas; **b)** Las mayores en donde encontramos a la FPI, las asociadas a tabaco y entidades específicas, y **c)** aquellas que son poco frecuentes o raras.

Imagen tomada del Consenso American Thoracic Society/European Respiratory Society 2013 (ATS/ERS).

## ANEXO 3

De la clasificación de las EPI, un grupo que se ha revaluado es de las NIIs, haciendo una distinción entre ellas que se consideran poco comunes(raras) y se agrega el grupo de inclasificables.

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad Pulmular Intersticial Difusa			
De Causa Conocida	Neumonías Intersticiales Idiopaticas		Otras
-Enfermedad de Tejido Conectivo (ETC) -Polvos Inorgánicos (Numoconiosis) -Fármacos -Radioterapia -Polvos orgánicos (Neumoconiosis por Hipersensibilidad) -Enfermedades Hereditarias (ej.Enfermedad Hermansky-Pudlak)	<b>Comunes</b> -Fibrosis Pulmular Idiopática -Neumonía Intersticial No específica -Bronquiolitis Respiratoria asociada a EPI -Neumonía Intersticial Descamativa -Neumonía Organizada Criptogénica -Neumonía Intersticial Aguda	<b>Raras</b> -Neumonía Intersticial Linfoidea -Fibroelastosis Pleuropulmular  <b>Inclasificables</b>	-Sarcoidosis -Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans) -Proteinosis Alveolar -Linfangioleiomiomatosis -Eosinofilia Pulmular -Amiloidosis

Imagen tomada de Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Pulmular Idiopática. – Asociación Latinoamericana de Tórax. 1ra edición. (Consenso 2002).

## ANEXO 4

### Clasificación clínica de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) ENFERMEDADES FIBROTICAS PULMONARES

#### Enfermedades Pulmonares idiopáticas Fribioticas.

- Neumonitis intersticial aguda (Síndrome de Hamman-Rich)
- Fibrosis Pulmonar idiopática Neumonía intersticial usual
- Fibrosis Pulmonar Familiar
- Bronquiolitis Respiratoria-Neumonitis intersticial Descamativa
- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía intersticial Linfocítica (Síndrome de Sjogren, Enfermedad de tejido conectivo, SIDA, Tiroiditis de Hashimoto)
- Fibrosis Pulmonar Autoinmune (Enfermedad inflamatoria intestinal, Cirrosis Biliar Primaria, Púrpura Trombocitopenia Idiopática, Anemia Hemolítica Autoinmune)

#### EPID asociadas a Enfermedad del Tejido Conectivo

- Escleroderma
- Poimiositis-Dermatomiositis
- Lupus Eritematoso
- Sistémico
- Artritis Reumatoide
- Enfermedad del Tejido Conectivo Mixto
- Síndrome de Sjögren
- Primario
- Espondilitis Alquilosante
- Síndrome de Behcet

#### EPID inducido por tratamiento con drogas.

- Antibióticos (Nitrofurantoina, Sulfasalazina, Cefalosporinas, Minociclina, Etambutol)
- Antiarrítmicos (Amiodarona, Inhibidores de convertidores de Angina Angiotensina, Tocainida, Agentes de beta-bloqueadores)
- Antiinflamatorios (penicilamina, AINES, leflunomida, Inhibidores alfa-TNF)
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fluoxetina, carbamazepina, antidepresivos)
- Agentes Quimioterápicos (mitomicina C, Bleomicina, agentes alquilantes, busulfan, ciclofosfamida, clorambucil, mefalán, metotrexato, azatriopina, arabinósido de citosina, carmustina, lomustina, procarbazona, nilutamida, interferón-alfa, interleucina-2)
- L-triptófano
- Drogas dopaminérgicas (bromocriptina)
- Radiación
- Toxicidad por oxígeno
- Paraquat
- Bacille Calmette-Guérin
- Narcóticos

#### EPID asociados a la herencia.

- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Síndrome de Hermansky-Pudlak
- Neurofibromatosis

#### OTRAS CAUSAS DE EPID

- Aspiración
- Neumonía por lipóide exógeno
- Carcinomatosis linfagítica
- Adenocarcinoma con patrón lipídico o tipo mucinoso (Carcinoma broncoalveolar)
- Linfoma Pulmonar

#### EPID PRIMARIAS (NO CLASIFICABLES).

- Sarcoidosis
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
- Amiloidosis
- Vasculitis Pulmonar
- Linfangioleiomiomatosis
- Síndrome de distreas respiratorio agudo
- SIDA
- Transplante de médula ósea
- Postinfección
- Neumonía eosinofílica
- Proteinosis Alveolar
- Síndromes de hemorragia alveolar difusa
- Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
- Microlitiasis alveolar
- Calcificación metastásica

#### EPID asociada a ocupación y medio ambiente

- Aspiración
- Neumonía por lipóide exógeno
- Carcinomatosis linfagítica
- Adenocarcinoma con patrón lipídico o tipo mucinoso (Carcinoma broncoalveolar)
- Linfoma Pulmonar

#### EPID PRIMARIAS (NO CLASIFICABLES).

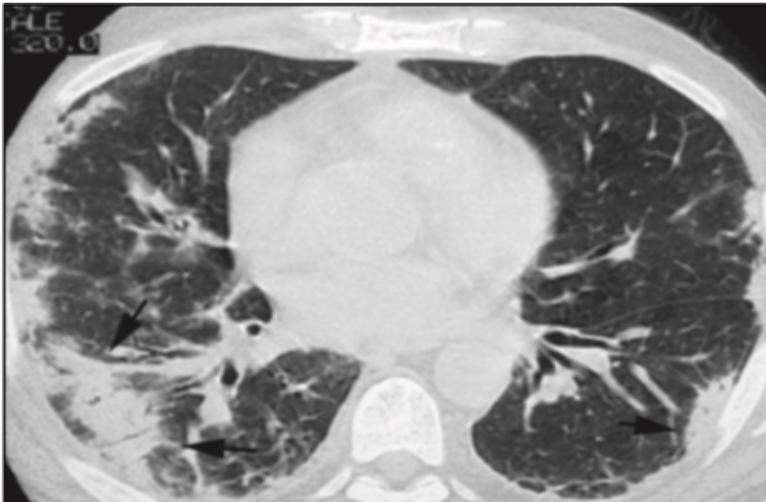
- Inorgánicos:
- Silicosis Asbestosis
- Neumoconiosis por metal pesado
- Neumoconiosis por trabajar con carbón
- Beriliosis
- Neumoconiosis por talco
- Siderosis (soldador de arco)
- Neumoconiosis por estaño.
- Orgánica (Neumonitis por Hipersensibilidad):
- Pulmón de criador de pájaro
- Pulmón del granjero

## ANEXO 5



**ANEXO 5.1. SARCOIDOSIS.** Imagen de TCAR que muestra múltiples imágenes nodulillares bilaterales. Los nódulos son visibles a nivel subpleural (flechas negras) y en la cisura (flecha blanca) presentan la típica distribución perilinfática.

Imagen tomado de Diagnóstico por Imagen de las Enfermedades Pulmonares Difusas: Signos y patrones diagnósticos básicos de Tomás Franquet. Medicina Respiratoria.



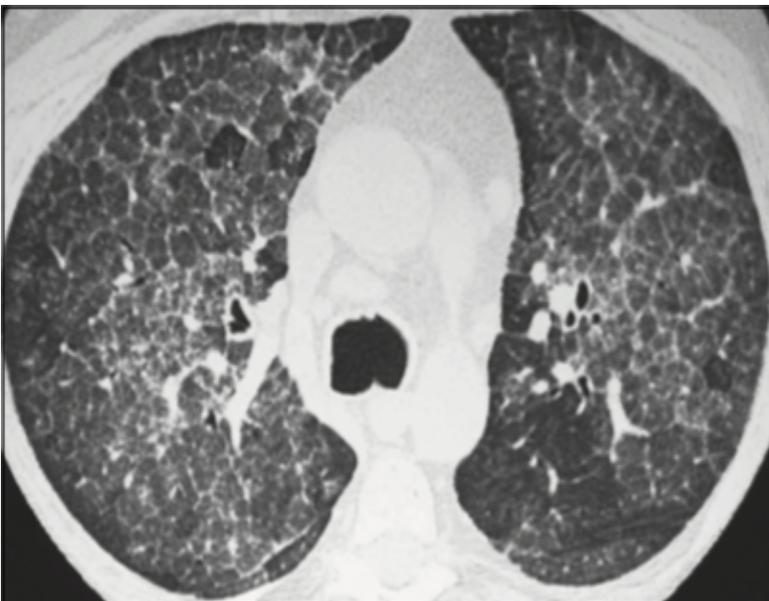
**ANEXO 5.2. NEUMONÍA ORGANIZADA.** Imagen de TCAR a nivel de bases pulmonares donde señalan zonas de consolidación en segmentos subpleurales de ambos lóbulos inferiores. (Flechas negras)

Imagen tomado de Diagnóstico por Imagen de las Enfermedades Pulmonares Difusas: Signos y patrones diagnósticos básicos de Tomás Franquet. Medicina Respiratoria.



**ANEXO 5.3. NEUMONÍA INTERSTICIAL USUAL.** Imagen de TCAR de bases pulmonares señala en la periferia del campo pulmonar áreas de panalización subpleural (flechas negras) asociadas a opacidades reticulares y bronquiectasias de tracción.

Imagen tomado de Diagnóstico por Imagen de las Enfermedades Pulmonares Difusas: Signos y patrones diagnósticos básicos de Tomás Franquet. Medicina Respiratoria.



**ANEXO 5.4. PROTEINOSIS ALVEOLAR y patrón en "empedrado".** Imagen de TCAR a nivel de carina enseña la superposición de patrón linear sobre extensas áreas pulmonares bilaterales de densidad en "vidrio esmerilado", dando lugar a un patrón en "empedrado".

Imagen tomado de Diagnóstico por Imagen de las Enfermedades Pulmonares Difusas: Signos y patrones diagnósticos básicos de Tomás Franquet. Medicina Respiratoria.

## ANEXO 6

TEST DE LABORATORIOS PARA LA EVALUACIÓN DE EPID	
Test de laboratorios dirigidos para la mayoría de pacientes con EPID	Test de laboratorios dirigidos a pacientes seleccionados con EPID
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo</li> <li>• Uroanálisis</li> <li>• Fosfatasa Alcalina</li> <li>• Aminotransferasa Alanina (ALT, GPT) y aminotransferasa aspartato (AST, GOT)</li> <li>• BUN</li> <li>• Creatinina</li> <li>• Test para posibles enfermedades reumatoideas               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpo antinuclear (ANA)</li> <li>• Factor reumatoide (FR)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test adicionales para enfermedades reumatoides sistémicas*               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipéptido citrulinado cíclico (Anti-CCP)</li> <li>• Creatinina kinasa (CK), Aldolasa</li> <li>• Anticuerpos asociados a myositis (Ej: anti-tRNA sintetasa Jo-1, PL-7, PL-12)</li> <li>• Anticuerpo anti-neutrófilo citoplasmático (ANCA)</li> <li>• Anticuerpo anti-topoisomerasa (Scl-70), anticuerpo anti-PM-1 (PM-Scl)</li> <li>• Anticuerpo anti-ADN de doble cadena (ds).</li> </ul> </li> <li>• Antígeno nuclear positivo anti-extraíble (ENA): Chequear anti-RO (SS-A), anti-La (SS-B), anti-ribonucleoproteína (RNP), electroforesis de proteínas serosas, IgG4 serosa.</li> <li>• Esclerodactilia, prominente ERGE: chequear anti-centrómero, anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)</li> <li>• Dermatomiositis amiopática: anti-gen asociado a la diferenciación del melanoma 5 (MDA-5)</li> <li>• Sospecha de falla cardiaca o falla pulmonar: péptido natriurético cerebral (BNP).</li> <li>• Anemia y/o hemoptisis: Estudios de coagulación, anticuerpos anti-fosfolipídicos o anticuerpos de transglutaminasa tisular en pacientes en quienes puedan tener hemosiderosis pulmonar idiopática.</li> <li>• Linfadenopatías mediastínicas: electroforesis de proteínas serosas.</li> <li>• Factores de riesgo para HIV: test de HIV</li> <li>• Test de anticuerpos para neumonitis por hipersensibilidad en pacientes expuestos.</li> </ul>
<p><b>Test de laboratorios que son de poca ayuda en el diagnóstico de EPID</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzima convertidora de angiotensina (ECA)</li> <li>• Factor de eritrosedimentación (FES)</li> <li>• Proteínas C-reactiva (PCR)</li> </ul>	
<p>*Test adicionales son obtenidos cuando enfermedades reumatoides son sospechadas en base a características clínica y positividad de anticuerpo antinuclear (ANA)</p>	

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO

1. Aceptación del estudio por parte del Hospital de Especialidades – Teodoro Maldonado Carbo IESS.



Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2018-0239-FDQ  
Guayaquil, 02 de octubre de 2018

**PARA:** Sra. Gianna Paulina Espinoza Delgado  
Interna de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo

De mi consideración:

Por medio del presente, informo a usted que ha sido resuelta factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de Investigación: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL ÁREA DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DEL IESS 2006-2016”**, una vez que por medio del memorando Nro. IESS-HTMC-JUTNEU-2017-0546-M, de fecha 18 de julio de 2017, suscrito por el Espc. José Ulloa Correa, Jefe de la Unidad Técnica de Neumología, hemos recibido el informe favorable a la misma.

Por lo anteriormente expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas  
**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:

- IESS-HTMC-CGTIC-2017-4436-M
- IESS-HTMC-CGI-2017-0455-M
- IESS-HTMC-JUTNEU-2017-0546-M
- IESS-HTMC-CGI-2017-0449-M
- IESS-HTMC-CGI-2017-0273-M
- Solicitud de Estudiante

em

**Renovar para actuar,  
actuar para servir**

[www.iessec.gob.ec](http://www.iessec.gob.ec) / @IESSec IESSecu IESSec

**CRONOGRAMA GENERAL**

Actividad	Responsable	MESES 2017												MESES 2018								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Elaboración de ficha técnica.	Gianna Paulina Espinoza		X	X	X																	
2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Gianna Paulina Espinoza				X																	
3. Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Gianna Paulina Espinoza				X																	
4. Elaboración de anteproyecto.	Gianna Paulina Espinoza					X	X															
5. Entrega del primer borrador	Gianna Paulina Espinoza							X														
6. Aprobación del anteproyecto.	Gianna Paulina Espinoza								X													
7. Recolección de datos.	Gianna Paulina Espinoza								X	X	X											
8. Procesamiento de datos.	Gianna Paulina Espinoza											X	X	X	X	X	X					
9. Elaboración final del trabajo de titulación.	Gianna Paulina Espinoza																X	X	X			
10. Entrega final de tesis.	Gianna Paulina Espinoza																				X	
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Gianna Paulina Espinoza																					X
12. Sustentación de tesis.	Gianna Paulina Espinoza																					X