

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES
PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS CONFIRMADAS POR BIOPSIA
PULMONAR Y SU RELACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICO: EN PACIENTES DE LA
E.S.E. HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ EN LOS AÑOS 2017 Y 2018

BRAYAN ANDRES ANGULO ALVAREZ
ANGY DANIELA GELVEZ RAMIREZ
KERLYN YISETH GUERRA PARRA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA PREGRADO EN MEDICINA

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE SALUD
MEDICINA
SAN JOSÉ DE CÚCUTA
2019

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES
PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS CONFIRMADAS POR BIOPSIA
PULMONAR Y SU RELACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICO: EN PACIENTES DE LA
E.S.E. HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ EN LOS AÑOS 2017 Y 2018

BRAYAN ANDRES ANGULO ALVAREZ
ANGY DANIELA GELVEZ RAMIREZ
KERLYN YISETH GUERRA PARRA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA PREGRADO EN MEDICINA

ASESOR METODOLÓGICO: MAGISTER MARIA VICTORIA FIGUEROA

ASESORES CIENTÍFICO: DOCTOR FABIO BERBESI - NEUMOLOGO, DOCTOR
MARCEL QUINTERO – CIRUJANO DE TORAX, DOCTOR RAUL VERA –
CIRUJANO DE TORAX

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE SALUD
MEDICINA
SAN JOSÉ DE CÚCUTA
2019

TABLA DE CONTENIDO

	Pag
RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
2.1. PREGUNTA PROBLEMA.....	9
2.2. JUSTIFICACIÓN.....	9
3. OBJETIVOS.....	11
3.1. OBJETIVO GENERAL	11
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
4. MARCO TEÓRICO.....	12
4.1. ANTECEDENTES.....	15
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	18
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	18
5.2.1. Población	18
5.2.2. Muestra.....	18
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
5.3.1. Criterios de inclusión	18
5.3.2. Criterios de exclusión.....	18
5.4. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN.....	19
5.5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN	21
5.6. INSTRUMENTO	22
5.7. CRONOGRAMA	23
5.8. PRESUPUESTO	25
5.9. ANALISIS ESTADISTICO.....	25
6. RESULTADOS.....	26
7. DISCUSIÓN	35
8. CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39

LISTA DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Operacionalización de las variables	19
Tabla 2. Cronograma de actividades de los meses enero a mayo del año 2018	23
Tabla 3. Cronograma de actividades de los meses julio a noviembre del año 2018	23
Tabla 4. Cronograma de actividades de los meses enero a mayo del año 2019	24
Tabla 5. Cronograma de actividades de los meses julio a noviembre del año 2019	24
Tabla 6. Presupuesto de gastos durante la investigación	25
Tabla 7. Edad del paciente	26
Tabla 8. Estadísticos Descriptivos del IMC (kg/m ²)	26
Tabla 9. Grupos de IMC	27
Tabla 10. Estadísticos Descriptivos para FR (respiraciones por minuto)	27
Tabla 11. Estadísticos Descriptivos para FC (ppm)	28
Tabla 12. Estadísticos Descriptivos para pO ₂ (mmHg).	28
Tabla 13. Estadísticos Descriptivos para PCO ₂ (mmHg).	29
Tabla 14. Estadísticos Descriptivos Índice Tabáquico.	29
Tabla 15. Exposición a Riesgos.	29
Tabla 16. Presencia de Disnea.	30
Tabla 16.1 Presencia de Tos.	30
Tabla 17. Patrón Espirométrico.	31
Tabla 18. Patrón de Tacar.	32
Tablas 19. Relación entre variables	32
Tabla 20. Distribución porcentual de la Patología de la Biopsia.	33

LISTA DE GRAFICAS

Gráfico 1. Distribución porcentual del consumo de tabaco.	30
Gráfico 2. Distribución porcentual de los Síntomas Disnea y Tos.	31
Gráfico 3. Distribución porcentual de la Patología de la Biopsia.	34

RESUMEN

La incidencia a nivel mundial de las Enfermedades Pulmonares intersticiales difusas (EPID) ha aumentado en los últimos 10 años, en especial aquellas que no pueden ser diagnosticadas solo por clínica o por el uso de radiografía, sino que necesitan de la biopsia pulmonar para su diagnóstico etiológico final; Colombia y su departamento Norte de Santander no es la excepción aun teniendo en cuenta de que esta enfermedad puede ser considerada como poco sospechada y poco estudiada, se vio la necesidad de ver cuáles son las etiologías más frecuentes en la región, por esta razón este es un trabajo descriptivo tipo serie de casos en donde se evaluó de manera retrospectiva un total de 60 pacientes de neumología con el diagnóstico J849 según CIE10, de los cuales 20° pacientes necesitaron para su diagnóstico etiológico final la biopsia pulmonar, poniendo como objetivo establecer los principales diagnósticos etiológicos de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas confirmadas por biopsia pulmonar y su presentación clínico-radiológica en pacientes de la E.S.E. Hospital Universitario Erasmo Meoz en los años 2017 y 2018 en donde se encontró que para la mayoría de los pacientes inicialmente diagnosticados como EPID por clínica y radiología que fueron llevados a Biopsia pulmonar la patología confirma otro diagnóstico diferente a EPID discrepando con la literatura mundial en donde el diagnóstico principal es Fibrosis pulmonar idiopática que para nuestro estudio es la última en frecuencia.

ABSTRACT

The worldwide incidence of diffuse interstitial lung diseases (EPID) has increased in the last 10 years, especially those that cannot be diagnosed only by clinic or by the use of radiography, but need lung biopsy for diagnosis. final etiological; Colombia and its department North of Santander is not the exception even considering that this disease can be considered as little suspected and little studied, it was necessary to see what are the most frequent etiologies in the region, for this reason this is a descriptive work series of cases where a total of 60 pulmonology patients were evaluated retrospectively with the diagnosis J849 according to ICD10, of which 20 patients required pulmonary biopsy for their final etiological diagnosis, aiming to establish the main diagnoses aetiologies of diffuse interstitial lung diseases confirmed by pulmonary biopsy and its clinical-radiological presentation in ESE patients Erasmo Meoz University Hospital in 2017 and 2018 where it was found that for the majority of patients initially diagnosed as EPID by clinic and radiology who were taken to Pulmonary Biopsy the pathology confirms another diagnosis other than EPID disagreeing with the world literature where The main diagnosis is idiopathic pulmonary fibrosis, which for our study is the latest in frequency.

1. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades pulmonares intersticiales difusas también conocidas como EPID por sus siglas, constituyen, según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas afectan las estructuras alveolointersticiales y que también pueden afectar vías respiratorias y la vasculatura pulmonar¹. El presente trabajo de investigación titulado “Principales diagnósticos etiológicos de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas confirmadas por biopsia pulmonar y su relación clínico-radiológico: en pacientes de la E.S.E. Hospital Universitario Erasmo Meoz en los años 2017 y 2018” pretende mostrar cuales son los diagnósticos etiológicos más frecuentes en Norte de Santander y a su vez una vista panorámica del país Colombia, teniendo en cuenta que el Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) es el sitio de referencia más importante del departamento y que este tipo de investigaciones no se encuentran con facilidad a nivel país; todo esto buscando relacionarlo con las etiologías más frecuentes de otras partes del mundo, para que pueda ser usada como antecedente para futuras investigaciones o para la promoción y la prevención de este tipo de enfermedades en la comunidad directamente afectada.

Teniendo en cuenta el diagnostico etiológico encontrado en la patología de la biopsia y su clasificación según la Sociedad Torácica Americana (ATS), este estudio halla la relación clínico-radiológica de las EPID más frecuentes y así poder mostrar a los lectores con mayor certeza la presentación clínica más común en los pacientes con este tipo de enfermedades, aumentando la sospecha diagnostica de los colegas médicos y así poder dar un diagnóstico certero temprano de una enfermedad que suele ser infradiagnosticada por su antes considerada baja frecuencia y bajo conocimiento de la misma, buscando como consecuencia poder brindar el mejor tratamiento a los pacientes que serán los más beneficiados al mejorar su calidad de vida respecto a las comorbilidades, complicaciones y desenlaces de las diferentes patologías que encierra el diagnóstico de EPID.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel internacional la incidencia de las EPID ha aumentado en los últimos 10 años por lo que es de gran importancia una buena articulación interdisciplinaria para un diagnóstico etiológico definitivo temprano y así implementar el tratamiento más específico y eficaz en cada caso, para esto no solo interviene el neumólogo en su diagnóstico clínico, radiológico y de función pulmonar; sino que en ocasiones en donde el diagnóstico definitivo no es certero y es de difícil identificación por neumología, interviene el cirujano de tórax con exámenes más especializados como fibrobronoscopias, lavados bronquiales y biopsias pulmonares que puedan contribuir el diagnóstico específico temprano para que el paciente que es el principal beneficiado pueda obtener el tratamiento adecuado y más eficaz para su patología y así aumentar su sobrevivencia, mejorar su calidad de vida, encontrar su estado de bienestar y prevenir comorbilidades y complicaciones.

La frecuencia de las más de 150 entidades que hacen parte del diagnóstico sindromático de las EPID ha sido descrita en diferentes lugares del mundo hallando como la etiología de mayor frecuencia la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)¹. Latinoamérica no se escapa de esta realidad diferentes países como Brasil y México han escrito al respecto de este problema, asegurando que el diagnóstico y tratamiento de estas patologías es un desafío ya que existen muchas y diversas causas similares² que por falta de acuciosidad diagnóstica del clínico se pueden pasar por alto en el diagnóstico final³; Además confirman que el diagnóstico específico necesita de correlación clínica, entrenamiento radiológico y patológico lo que obliga a conformar un grupo multidisciplinario de especialistas².

A nivel nacional, aunque es poco lo que se escribe de medicina en comparación a otros países, algunos autores han visualizado esta problemática y han declarado que “los patrones radiológicos permiten llegar al diagnóstico hasta de un 65% de los casos, prescindiendo aun del estudio histopatológico, pese a eso, un diagnóstico confiable solo se alcanza después de un juicioso consenso clínico, radiológico y patológico” (Pereira B. 2012).

El departamento Norte de Santander se ve representado por su capital San José de Cúcuta; la E.S.E HUEM siendo la sede de mayor importancia en el departamento, puede dar un panorama no solo regional sino departamental de la situación; actualmente cuenta con un grupo interdisciplinario conformado, quienes han notado la alta frecuencia de las EPID, más específicamente el aumento de la incidencia de aquellas en las que no se puede tener un diagnóstico etiológico definitivo por medio de la clínica, de los estudios radiológicos como lo son la Tomografía de Alta Resolución (TACAR) y por medio de los estudios de función respiratoria; lo que ha llevado a la utilización de la biopsia pulmonar como método diagnóstico para este tipo de pacientes y así poder brindarles el mejor tratamiento para su patología y el mejoramiento de su calidad de vida. Razón por la cual se origina la intriga de conocer las patologías más frecuentes que son de difícil diagnóstico clínico en la región, que se presentan en los pacientes de la institución estudiados por biopsia pulmonar para su clasificación final; buscando en ellos mejorar la calidad de vida respecto a las comorbilidades, complicaciones y desenlaces de las diferentes patologías que encierra el diagnóstico de EPID.

2.1. PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuáles son los principales diagnósticos etiológicos de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas confirmadas por biopsia pulmonar y su presentación clínico-radiológica en pacientes atendidos en la E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz en los periodos comprendidos desde enero de 2017 a diciembre de 2018?

2.2. JUSTIFICACIÓN

Dada la alta incidencia esta patología, este proyecto busca no solo encontrar las principales causas de EPID sino también la frecuencia con las que se presenta. Es una enfermedad heterogénea que puede incluir más de 150 causas, aproximadamente una tercera parte de estas causas son de etiología desconocida y por ende de tratamientos empíricos e ineficaces que producen más efectos adversos y complicaciones. Conociendo las principales causas de esta patología, no solo se establece un diagnóstico preciso y claro para el paciente, donde el médico puede buscar un enfoque terapéutico preciso y concreto, evitando así el menor uso de medicamentos ineficaces.

A nivel mundial las enfermedades respiratorias representan anualmente una de las principales causas de consultas al médico, estando la EPID como motivo de importancia, con la realización de este proyecto se busca mejorar el manejo integral de la patología, disminuir el costo de tratamiento, pues se evita el uso de una terapia empírica y buscar las relaciones clínico-radiológicas con la etiología.

Se propone estudiar, conocer y comprender las causas de la EPID, cómo se diagnostican, cual es el método más adecuado y como es el tratamiento puntual para las causas conocidas. El motivo por el que se lleva a cabo esta investigación es porque en las últimas décadas la EPID ha tenido un aumento en su incidencia global, sino también las causas que lo producen¹, esto hace que cada vez sean menos las que realmente se puedan tratar eficazmente.

Pocos estudios de importancia científica han sido publicados o reportados en los últimos años para contrarrestar esta problemática², las investigaciones que se han encontrado en las bases de datos y que han servido para la realización de guías de manejo, diagnóstico y tratamiento son de estudios de muchos años atrás, donde el comportamiento de los agentes causales era diferente, no se había descubierto métodos de diagnósticos que hoy en día son más precisos³ y no se habían producido tratamientos más específicos.

Los motivos que llevan a desarrollar este proyecto es conocer la dinámica de la enfermedad en nuestro medio, poder analizar su comportamiento, compararlo con los datos epidemiológicos y estadísticos que se ven a nivel mundial, y el posterior desarrollo de nuevos métodos de tratamiento actualizados.

Colombia es uno de los muchos países que poco reporta datos de incidencia y prevalencia de esta enfermedad³, a nivel nacional se desconocen las causas que afectan a la población. Se busca que con este proyecto se incentive la investigación de esta enfermedad en nuestro país, la replicación de este proyecto en otras localidades, ya que las etiologías pueden variar dependiendo el ambiente y los factores genéticos de cada población.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer principales diagnósticos etiológicos de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas confirmadas por biopsia pulmonar y su presentación clínico-radiológica en pacientes de la E.S.E. Hospital Universitario Erasmo Meoz.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1. Determinar las principales etiologías de la enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- 3.2.2. Describir el patrón Clínico-Radiológico-Patológico de los principales diagnósticos etiológicos de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas.
- 3.2.3. Identificar los diagnósticos etiológicos según la clasificación de la Sociedad Torácica Americana (ATS) las Enfermedades Pulmonares intersticiales difusas.

4. MARCO TEÓRICO

Hoy día con el pasar del tiempo, se ha evidenciado desarrollo de la humanidad tanto en aspectos individuales como comunitarios, se han evidenciado cambios drásticos en muchos aspectos del diario vivir, desde cambios biológicos, fisiológicos; hasta aquellos que nos dan una ventaja en la parte tecnológica que claramente contribuye a una mejora en la calidad de vida de todos los seres humanos, un aumento en los puestos de empleo pero que si vemos en este caso específico la industrialización también tiene una cara oscuro en relación con la salud de las personas, con dicho aumento y evolución traemos consigo enfermedades derivadas de la exposición a agentes nocivos como lo son el humo de las empresas, el mismo cigarrillo, el cocinar con fuentes que nos exponen al humo o nuestras mismas ocupaciones; esto ha dado paso a un aumento en el pico de enfermedades de índole pulmonar¹, entre las cuales se destaca las enfermedades pulmonares intersticiales difusas que se definen como según la SEPAR “un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas afectan las estructuras alveolointersticiales”, aclarando que este tipo de entidades no suelen enfocarse en dichas estructuras sino también en ocasiones involucrar vías respiratorias pequeñas y su vasculatura², se centran en el parénquima pulmonar provocando diferentes patrones de inflamación y fibrosis, cabe destacar que el intersticio pulmonar está constituido por tres compartimentos: el intersticio subpleural, con una malla ubicada por debajo de la pleura visceral, envuelve a todo el pulmón y penetra en el mismo a través de los septos interlobulares; el espacio intersticial peribroncovascular con una estructura de tejido conectivo laxo que principalmente rodea los haces bronco-arteriales y por último, el Intersticio parenquimatoso, localizado entre las membranas basales del epitelio alveolar y el endotelio capilar³; su identificación y diagnóstico etiológico definitivo no son un objetivo fácil de identificar por ende se debe comenzar con una muy buena anamnesis para identificar exposiciones y poder aclarar a qué grupo se asocia su factor etiológico, que sintomatología se desarrolla al igual que determinar qué factores de riesgo a lo largo de la vida del paciente han contribuido a desestabilizar la homeostasis pulmonar.

Las EPID son patología con sintomatología respiratoria variable e inespecífica, de acuerdo al patrón clínico se estableció o plantear su clasificación etiológica, esto determinado posterior al consenso elaborado por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS), que según varios estudios las seccionan en tres grupos: Neumonías intersticiales idiopáticas, De causa conocida o asociada y por último las asociadas a procesos no definidos; dentro de cada uno de estos magnos grupos se encuentran enfermedades como fibrosis pulmonar idiopática, aquellas patologías asociadas a alteraciones del colágeno y sarcoidosis, correspondientes al orden anterior⁴.

La frecuencia en Colombia respecto a las EPID ha sido muy poco estudiada, pero en otros países como España se ha observado que al medir su incidencia y prevalencia resultan ser muy variante, y un estudio realizado en reino unido refirió de una incidencia de 1,5 a 1,8 por cada 10.000 habitantes sumado a que de las etiologías más frecuentes punteaba la fibrosis pulmonar idiopática y sarcoidosis⁵.

Partiendo de que toda buena historia clínica tiene una buena anamnesis, al momento de la realización de esta se deben tener en cuenta muchos aspectos clínicos que suelen estar relacionados con varios items a evaluar en el caso del sexo y la edad varias de las patologías clasificaciones tienen un rango de edad común como lo es el caso de la sarcoidosis, histiocitosis y EPIDs por alteración del tejido conectivo entre los 20 a 30 años, la fibrosis pulmonar idiopática(FPI) con mayoría de edad (>50 años)⁶. Otro aspecto realmente relevante son los antecedentes familiares ya que muchas patologías tienen un aspecto genético, en este caso encontramos la microlitiasis alveolar, neurofibromatosis y esclerosis tuberosa; no hay que dejar atrás la historia ocupacional que a nivel de la salud ocupacional los pacientes más comunes cada día son los mineros o trabajadores que tienen exposición a diferentes químicos provocando la asbestosis, silicosis ,neumoconiosis característica de mineros de carbón, sumando una de las preguntas más importantes y el consumo de tabaco que se ha relación año tras año con el desarrollo de patologías pulmonares como el EPOC, cáncer pulmonar entre otros. Por otra parte, encontramos consumo de fármacos o la exposición del paciente a procedimiento como la radioterapia que actualmente tiene un porcentaje alto de asociación a las EPID⁷.

Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta la sintomatología, son síntomas vagos e inespecíficos, que podrían corresponder a otras patologías hasta aquellas que no son de origen pulmonar, encontramos la disnea, tos seca, dolor torácico; en ocasiones hemoptisis, raramente melanoptisis (neumoconiosis). Al examen físico podemos encontrar desde estertores tipo velcro hasta acropaquías; sumado a la clínica, antecedentes se encuentran los exámenes paraclínicos y ayuda imagenológica, en los primeros de acuerdo al tipo de patología podremos encontrar eosinofilia o alteración a nivel inmunitario asociado con FPI⁸.

Como se mencionó al inicio esta enfermedad tienen un componente imagenológico supremamente importante, el examen Gold Standard es la TACAR, que nos muestra diferentes tipos de patrones radiológicos, aunque no hay que sobreestimar a la radiografía de Tórax porque es una herramienta diagnóstica de fácil acceso y económica, aunque menos sensible que la TACAR y con muy poco porcentaje de diagnóstico hacia EPID, pero nos muestra patrón intersticial se caracteriza por imágenes lineales y nodulares de distribución bilateral y difusa.

Los patrones que se encuentran en la tomografía computarizada de alta resolución a nivel torácico son el nodular en donde se observa nódulos pueden ser de pequeño tamaño (>2mm) o miliares (1-2mm). El patrón micronodular es frecuente en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la tuberculosis, la silicosis y la histiocitosis de células de Langerhans, así como también en pacientes con metástasis. Pueden verse también imágenes micronodulares en pacientes con enfermedad alveolar, con una localización centrolobulillar. El reticular se caracteriza por presencia de una fina trama reticular que se extiende desde las estructuras peribroncovasculares del centro del lobulillo hasta los septos interlobulares, con una morfología «en tela de araña». Este patrón aparece en la linfangitis carcinomatosa y en el edema pulmonar. También está presente en la fibrosis⁹.

También encontramos el retículo nodular que es una combinación de los dos antes ya expuestos; Patrón en vidrio esmerilado sobresale por un tenue aumento de la densidad

pulmonar de distribución a menudo geográfica, que no borra las estructuras vasculares adyacentes. Es un patrón inespecífico que se asocia a enfermedades alveolares, intersticiales o mixtas, y por último en panel de abeja (quístico) se observa la existencia de imágenes redondeadas de paredes finas (generalmente de 1 a 3mm de grosor), bien definidas y con aire en su interior. Los quistes pueden representar neumatoceles, áreas de panalización y bronquiectasias quísticas. Las enfermedades pulmonares crónicas asociadas a la presencia de quistes incluyen: fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial linfocítica, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y linfangioleiomiomatosis. El patrón en panal representa el estadio terminal en la afectación pulmonar («pulmón en estadio final») y contraindica la realización de una biopsia pulmonar en dicha zona; accesorio a estos encontramos en de condensación que habla sobre aumento de la atenuación pulmonar asociado a un borramiento del contorno de los vasos adyacentes; en ocasiones puede identificarse la presencia de broncograma aéreo. En la mayoría de los casos el patrón de condensación representa enfermedad alveolar.

Para este tipo de examen imagenológico siempre hay que considerar una serie de indicaciones como:

- a) Demostrar la presencia de enfermedad pulmonar en los casos con sospecha clínica y radiografía normal
- b) Caracterizar de manera más precisa una enfermedad pulmonar previamente demostrada en la radiografía simple, identificando el patrón morfológico de la misma
- c) Valorar la posible actividad de la enfermedad y sus posibilidades de tratamiento
- d) Indicar el lugar anatómico más adecuado para realizar una biopsia y mostrar el tipo de procedimiento a realizar.

La biopsia pulmonar por toracoscopia videoasistida ha resultado un método muy útil para el diagnóstico de enfermedades intersticiales que no han sido diagnosticadas por otros métodos menos invasivos. Posee elevados índices de especificidad y sensibilidad, y baja morbilidad y mortalidad; Este tipo de procedimientos han sido evaluados en diferentes estudios, uno realizado en España ratificaron BP-CVT es una herramienta fiable y segura para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de EPID¹⁰.

Consiste en una incisión en el tórax y a través de ella se obtiene una muestra de tejido. Un estudio rápido de la muestra puede llevar a realizar una intervención quirúrgica más extensa con objeto de extirpar porciones anatómicas grandes, como un lóbulo pulmonar. Se realiza con el paciente hospitalizado y bajo anestesia general. Esta tiene diferentes tipos de indicación como lo son:

- a) Estudio de anomalías que se ha detectado en una exploración radiológica (radiografía o TAC).
- b) Diagnóstico de enfermedades pulmonar, incluidas las infecciones.
- c) Determinar la causa de una acumulación de líquido en los pulmones para la que no se tiene explicación.
- d) Diagnóstico de un cáncer bronquial o pulmonar.
- e) Determinar el estadio (grado de propagación) de un tumor maligno

4.1. ANTECEDENTES

Las enfermedades ambientales han venido presentando un ascenso vertiginoso en las últimas décadas, cada vez son más las patologías que afectan al ser humano, entre ellas las enfermedades respiratorias representan una de las más importantes, debido a que el sistema respiratorio es el encargado de inhalar, filtrar y purificar el aire que se encuentra en la atmósfera, esto hace que se encuentre expuesto a diario a miles de agentes causantes de patologías o simplemente que generan alteraciones intrínsecas del organismo, esto ha llevado a la medicina, especialmente al área de neumología a investigar y desarrollar nuevas técnicas que estén a la vanguardia de patologías emergentes.

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es el nombre que recibe un grupo heterogéneo de enfermedades que agrupan características clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, afectan no solo estructuras alveolo-intersticiales, sino también pequeñas vías respiratorias, así como las bronquiales y vasculares². Actualmente hay aproximadamente más de 200 causas diferentes, pero solo se conoce su etiología a no más del 35%¹⁶, esto representa un gran problema para sociedad debido a que no se conoce la etiología de la mayoría, el tratamiento se basa en argumentaciones empíricas.

Japón es uno de los tantos países que ya cuentan con una guía de manejo para las EPID. Se basan en estudios clínicos aleatorizados y en guías de Europa y Norteamérica, que son anualmente actualizadas por los congresos realizados por la Sociedad Europea de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)²¹.

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una de las etiologías más frecuentes de la EPID, Brett Ley Harold R Collard realizó un estudio en San Francisco-California que tenía como objetivos mostrar la incidencia y prevalencia, factores de riesgo y genéticos, y mortalidad de la FPI en Norte América, Europa y Asia. Concluyó que: la FPI es una enfermedad poco frecuente, pero su incidencia y prevalencia parecen estar aumentando y pueden ser más altas que las reportadas en la literatura debido al sesgo de informe y reconocimiento, en la actualidad, hay continentes enteros sin datos disponibles sobre la ocurrencia de la FPI. El riesgo de desarrollar una FPI se debe probablemente a factores ambientales y del huésped, y su dilucidación puede conducir a mejores estrategias de prevención y tratamiento²². Este estudio resultó de gran importancia para ratificar, comparar y demostrar los resultados de Ganesh Raghu y colaboradores, quienes realizaron un estudio similar seis años previos, donde estaban buscando estimar la incidencia anual y la prevalencia de fibrosis pulmonar idiopática en los Estados Unidos y concluyeron que las tasas de incidencia eran mucho mayores que las reportadas¹⁴.

Al aumentar la incidencia de FPI, es lógico deducir que la tasa de mortalidad también podría estar aumentando, esto lo quiso demostrar Amy L. Olson a y colaboradores al determinar las tasas de mortalidad por fibrosis pulmonar en los Estados Unidos desde 1992 hasta 2003, utilizando los datos del Centro Nacional de Estadísticas de Salud, calcularon las tasas de mortalidad ajustadas por edad de las muertes de personas con fibrosis pulmonar y estratificaron los datos para determinar las diferencias en las tasas de mortalidad por edad,

sexo, raza / etnia y geografía del país, encontraron que entre ese periodo hubo 28,176,224 muertes en los Estados Unidos y 175,088 muertes por fibrosis pulmonar. La tasa de mortalidad promedio ajustada por edad y sexo fue de 50.8 por 1,000,000 de personas. La tasa de mortalidad ajustada por edad aumentó 28.4% en hombres (de 40.2 muertes por 1,000,000 en 1992 a 61.9 muertes por 1,000,000 en 2003) y 41.3% en mujeres (de 39.0 muertes por 1,000,000 en 1992 a 55.1 muertes por 1,000,000 en 2003). Concluyendo así que las tasas de mortalidad por fibrosis pulmonar aumentaron significativamente²³.

No encontramos datos actualizados o estudiados recientes realizados en Latinoamérica que mostraran incidencia, prevalencia, mortalidad u otros datos de importancia sobre las EPID en nuestra región. Pudimos encontrar algunos estudios realizados hace ya más de una década que sirven para conocer un poco el panorama de las EPID. Entre eso tenemos un estudio realizado por David B. Coultas y colaboradores que tenía como objetivo principal mostrar la incidencia y prevalencia de las EPID en México, se seleccionaron un total de 2,936 referencias; 8.8% fueron casos prevalentes y 6.9% fueron casos incidentes. En general, la prevalencia de las EPID fue un 20% mayor en los hombres (80,9 por 100.000) que en las mujeres (67,2 por 100.000), concluyendo así que: a pesar que era una que poco se presentaba, su incidencia y prevalencia estaba aumentando con los años y especialmente en los hombres²⁴.

Una de las formas de hallar el diagnóstico etiológico de las EPID es por medio de una biopsia pulmonar, esto esclarece la causa y así se puede iniciar un tratamiento certero y efectivo, pero para la realización de este procedimiento los pacientes deben tener ciertas condiciones que les permitan entrar a un procedimiento quirúrgico y salir en las mismas condiciones, Silvia Quadrelli y colaboradores realizaron un estudio en Argentina, donde tenían como objetivo determinar el beneficio diagnóstico y los factores asociados a mayor morbimortalidad en la biopsia quirúrgica de pulmón en pacientes con enfermedad intersticial difusa y encontraron La mortalidad operatoria fue 11.2%. Los pacientes en quienes la biopsia se realizó por videotoracoscopia (n = 52) y por toracotomía (n = 17) tuvieron la misma duración de estadía en terapia intensiva y de estadía hospitalaria. La prevalencia de inmunosupresión (4/8 vs. 9/63, p = 0.0325) fue significativamente superior en el grupo de pacientes fallecidos. Estos pacientes tuvieron valores preoperatorios más elevados de urea (50 ± 20.1 mg/dl vs. 31.2 ± 10.3 mg/dl, p = 0.0013) y menores valores de saturación de O₂: $82.7 \pm 14.8\%$ vs. $92.8 \pm 3.4\%$, p = 0.0009. La biopsia aportó un diagnóstico específico en 100% de los pacientes y cambió la estrategia terapéutica en 66.7%, así pudieron concluir que la biopsia de pulmón por vía toracoscópica es un procedimiento útil y seguro en los pacientes con enfermedad intersticial difusa del pulmón. Sin embargo, en el grupo de pacientes inmunocomprometidos, con cuadros de presentación aguda y con insuficiencia respiratoria preoperatoria, la mortalidad es elevada y deben balancearse muy críticamente los riesgos contra los beneficios en ese grupo de enfermos¹¹.

Por último, buscando en las bases de datos encontramos un artículo nacional titulado “Sobrevida de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática a la altura de Bogotá (2640 m)”, realizado por Mauricio González-García y colegas, que tenía como objetivo describir, en una cohorte de pacientes con FPI, la supervivencia y las características clínicas y funcionales en el momento del diagnóstico, lograron concluir que la supervivencia de pacientes con FPI en Bogotá

con hipoxemia significativa al diagnóstico, fue similar a la descrita en estudios a nivel del mar. La edad mayor de 60 años se relaciona con mal pronóstico¹².

Norte de Santander es una zona con una alta afluencia de pacientes sintomáticos respiratorios, debido al clima y su zona fronteriza. Actualmente hay un grupo de especialistas conformados por Neumólogos y cirujanos de tórax que han logrado realizar numerosos estudios en la región que han servido para mostrar a nivel nacional e internacional muchos acontecimientos de numerosas enfermedades de la zona. Este proyecto cuenta con la asesoría y completo apoyo de este equipo de trabajo, esperamos que este proyecto de investigación sirva de ejemplo y de impulso para realizar muchos más proyectos sobre la EPID, que logren tener un impacto a nivel local, nacional e internacional.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio consiste en una serie de casos de tipo descriptivo, en donde se mirarán pacientes de forma retrospectivo, transversal en el tiempo y que se realizará en la E.S.E Hospital Erasmo Meoz en los periodos comprendidos desde enero de 2017 a diciembre de 2018.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

5.2.1. Población

Pacientes atendidos por el servicio de neumología diagnosticados con EPID con código J849 según CIE10 de la E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz desde enero del 2017 a diciembre de 2018.

5.2.2. Muestra

Pacientes que para su diagnóstico etiológico se requirió la realización de biopsia pulmonar, atendidos en la E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz desde enero 2017 a diciembre de 2018.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes valorados por neumología.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de EPID.
- Pacientes sin diagnóstico etiológico.
- Pacientes a los que se le realiza biopsia pulmonar.
- Paciente con historia clínica completa.

5.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes sin valoración por neumología.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes sin realización de biopsia pulmonar.
- Pacientes con diagnóstico radiológico y clínico de EPID.
- Pacientes con alteración hemodinamica, del sensorio o enfermedades psiquiátricas.
- Pacientes con historia clínica incompleta.

5.4. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Escala	Grupo	Fuente
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Nominal	-Femenino -Masculino	Historia clínica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Continua	Valor exacto de la edad del paciente	Historia clínica
Peso	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Continua	Valor exacto del peso del paciente	Historia clínica
Talla	Estatura o altura de las personas.	Continua	Valor exacto de la talla del paciente	Historia clínica
IMC Índice de masa corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos	Continua	Valor exacto del IMC del paciente	Historia clínica
FR Frecuencia Respiratoria	Número de respiraciones que realiza un ser vivo en un periodo específico (suele expresarse en respiraciones por minuto)	Continua	Valor exacto de la FR del paciente	Historia clínica
FC Frecuencia Cardíaca	Número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo.	Continua	Valor exacto del FC del paciente	Historia clínica
PO2 Presión de Oxígeno	Presión Parcial de Oxígeno También conocida como PO2, es la medición del oxígeno en la sangre arterial.	Continua	Valor exacto del PO2 del paciente	Historia clínica

PCO2 Presión de dióxido de carbono	Presión parcial de dióxido de carbono (CO2) en la sangre arterial. También se representa como PaCO2	Continua	Valor exacto del PCO2 del paciente	Historia clínica
Índice tabáquico	Unidad de medida que juzga el consumo de tabaco de una persona. Se evalúa número de cigarrillos consumidos al día por los años durante los cuales se ha fumado y a este resultado se lo divide por 20.	Continua	Valor exacto del índice tabáquico del paciente	Historia clínica
Exposición a factores riesgo	Circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	Nominal	-Albañil -Humo de leña -Minero -Alcohol -Pesticidas -Sin exposición	Historia Clínica
Disnea	Dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire. Se origina en una respiración deficiente, englobando sensaciones cualitativas distintas variables en intensidad.	Nominal	-Presente -Ausente	Historia clínica
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas.	Nominal	-Presente -Ausente	Historia Clínica
Patrón auscultatorio	Exploración de los sonidos que se producen en el interior de la cavidad torácica.	Nominal	-Estertores -Crepitantes -Roncus -Sibilancias -Murmullo disminuido	Historia clínica

			-No reporta -Normal	
Patrón espirométrico	Estudio indoloro del volumen y ritmo del flujo de aire dentro de los pulmones. Este procedimiento se utiliza con frecuencia para evaluar la función pulmonar.	Nominal	-Restrictivo -Obstrutivo -No reporta -Normal	Historia clínica
Patrón TACAR	Técnica especializada que obtiene reconstrucciones volumétricas y multiplanares de la región torácica.	Nominal	-Nodular -Reticular -Reticulo-nodular -Vidrio esmerilado -Panal de abejas	Historia clínica
Biopsia/ Patología	Extracción de una muestra de tejido pulmonar para que un patólogo lo observe y determine si hay patrón patológico específico.	Nominal	-Neumonía intersticial no especificada -Fibrosis pulmonar idiopática -Bronquitis respiratoria asociada a EPID -No reporta -Otro dx diferente a EPID -Neumoconiosis	Historia clínica

5.5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN

Revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de EPID por sospecha a través de signos y síntomas, paraclínicos, imagenología y exámenes especializados, en quienes se necesitó biopsia pulmonar para definir su diagnóstico etiológico de la E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz durante enero de 2017 y diciembre de 2018.

5.6. INSTRUMENTO

MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE DATOS PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS CONFIRMADAS POR BIOPSIA PULMONAR Y SU RELACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICO: EN PACIENTES DE LA E.S.E. HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ EN LOS AÑOS 2017 Y 2018

EDAD:	SEXO: 1. Femenino	2. Masculino
PESO:	TALLA:	IMC:

FR:	FC:	INDICE TABAQUICO:
PO2:	PCO2:	

EXPOSICION DE RIESGOS:	1. Albañil 2. Humo de leña 3. Sin exposición	4. Minero 5. Alcohol 6. Pesticidas
-------------------------------	--	--

DISNEA:	1. Presente	2. Ausente
TOS:	1. Presente	2. Ausente

PATRON AUSCULTATORIO:	1. Crepitantes 2. Roncus 3. Sibilancias	4. Murmullo disminuido 5. No reporta 6. Normal
PATRON ESPIROMETRICO:	1. Restrictivo 2. Obstructivo	3. No reporta 4. Normal
PATRON TACAR:	1. No reporta 2. Nódulo vs consolidación cavitada 3. Patrón micronodular sospecha TBC	4. Patrón de árbol en gemación 5. Opacidades parchadas 6. Nodular 7. Bulas y bronquiectasias
RESULTADO DE LA BIOPSIA:	1. Neumonía intersticial no especificada 2. Fibrosis pulmonar idiopática	3. Bronquitis respiratoria asociada a EPID 4. No reporta 5. Otro dx diferente a EPID 6. Neumoconiosis

5.7. CRONOGRAMA

Tabla 2. Cronograma de actividades de los meses enero a mayo del año 2018

2018-1																				
ACTIVIDADES/ SEMANAS	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Título de proyecto			X	X																
Planteamiento del problema					X	X	X													
Justificación									X	X	X									
Marco teórico											X	X	X	X						
Tipo de investigación															X	X				
Antecedentes																	X	X		
Sustentación																				X

Tabla 3. Cronograma de actividades de los meses julio a noviembre del año 2018

2018-2																				
ACTIVIDADES/ SEMANAS	JULIO				AGOSTO				SEPT				OCTUB				NOV			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Diseño metodológico		X	X																	
Población y muestra		X	X																	
Criterios de inclusión y exclusión				X																
Variable y operacionalización				X	X															
Técnicas de recolección					X	X														

5.8. PRESUPUESTO

Tabla 6. Presupuesto de gastos durante la investigación

ITEM	UNIDAD	COSTO UNITARIO	N° UNIDADES	SUBTOTAL	TOTAL
Fotocopias	Hojas	50	400	200.000	200.000
Video Beam	hora	20.000	3	60.000	260.000
Asesoría	hora	10.000	500	5.000.000	5.260.000
Recurso físico	hora	5.000	500	2.500.000	7.760.000
Lapiceros	uno	1.000	9	9.000	7.769.000
CD rotulado	uno	5.000	2	10.000	7.779.000
Empastada trabajo	uno	20.000	1	20.000	7.799.000
Transporte	trayecto	1.600	200	320.000	8.119.000
Refrigerios	uno	5.000	30	150.000	8.269.000

5.9. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis de la información se desarrollará en dos fases:

a) Análisis descriptivo, el cual consiste en la elaboración de tablas y gráficos de la distribución porcentual de las variables categóricas analizadas. Para las no categóricas se estimarán los estadísticos descriptivos más importantes para su caracterización.

b) Análisis inferencial, consiste en el contraste de hipótesis para ciertos parámetros de interés que permitirán determinar si las tendencias observadas en la muestra reflejan diferencias significativas en la población objeto de estudio; adicionalmente se construirán intervalos de confianza para los parámetros relevantes; estos intervalos permiten inferir acerca de los valores o proporciones verdaderas de la población, su estimación se realizará a un nivel de confianza del 95%, por considerarse intermedio; Para la prueba de medias se utilizó la prueba T-Student.

6. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre 2017-2018 se realizaron 20 biopsias de pulmón para el confirmar o esclarecer el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPID). La media general de las pacientes es de 62.10 años, aproximadamente, con una moderada a baja variabilidad, de 21.53% indicada por el coeficiente de variación. La edad mínima reportada es de 30 años y la máxima de 78 años, la edad media de las mujeres está alrededor de 62.27 años, mientras que la de los hombres es de 61.89. El 55% de la muestra era de sexo femenino (n=11) (Tab 7).

Tabla7. Edad del paciente.

Estadísticos Descriptivos.								
	Mediana	Media	Desviación	C.V. (%)	Min	Max	Intervalo de Confianza (95%)	
General	64,5	62,10	13,37	21,53	30	78	56,24	67,96
Femenino	67	62,27	14,33	23,02	30	77	52,64	71,9
Masculino	64	61,89	12,96	20,93	38	78	51,93	71,85
No existen diferencias significativas entre las edades medias de ambos sexo.								

En general para el Índice de Masa Corporal, IMC, la media se encuentra en 22.22 kg/m² que, de acuerdo con la tabla de clasificación, el paciente se define como de peso normal, con un ligero coeficiente de variación de 17.73%; los datos muestrales arrojaron un IMC mínimo de 15.43 kg/m² (peso bajo) y un máximo de 28.40 kg/m² (sobrepeso). El intervalo de confianza indica un IMC poblacional entre 20.49 y 23.94 kg/m², ambos de peso normal (Tab. 8 y 9)

Tabla 8. Estadísticos Descriptivos del IMC (kg/m²).

	Mediana	Media	Desviación	C.V (%)	Min	Max	Intervalo de Confianza (95%)	
General	23,05	22,22	3,94	17,73	15,43	28,40	20,49	23,94
Femenino	18,52	20,12	3,74	18,6	15,43	25,71	17,6	22,63
Masculino	24,8	24,78	2,42	9,79	20,76	28,40	22,92	26,64
Existen diferencias significativas entre las medias del IMC para ambos sexos, (p < 0,05)								

Tabla 9. Grupos de IMC.

Grupo	Frecuencia	%
Menor 18,5 (peso bajo)	5	25,00
18,5 a 24,9 (peso normal)	10	50,00
25 a 29,9 (sobrepeso)	5	25,00
	20	

La Frecuencia Respiratoria (FR) media, general, es de 39.25 con una alta variabilidad de 75.61%; esta variación tan alta sugiere tomar como referencia promedio a la mediana, en lugar de la media, que indica que el 50% de los pacientes poseen FR por debajo y por encima de 20. El mínimo y el máximo comprueban la alta heterogeneidad en FR que poseen los pacientes; mientras el intervalo de confianza indica que el rango verdadero o el parámetro van de 26.24 a 52.26

La tabla 10 muestra los estadísticos descriptivos desagregados por sexo, donde puede deducirse que ambos sexos poseen patrones similares en FR; aunque en el sexo femenino se observa una tendencia a valores más altos que en el sexo masculino.

Tabla 10. Estadísticos Descriptivos para FR (respiraciones por minuto).

	Mediana	Media	Desviación	C.V (%)	Min	Max	Intervalo de Confianza (95%)	
General	20,00	39,25	29,68	75,61	13,00	84,00	26,24	52,26
Femenino	20	35,18	28,71	81,6	15,00	84,00	15,9	54,47
Masculino	20	44,22	31,79	71,89	13,00	80,00	19,79	68,66

En cuanto a la Frecuencia Cardíaca, según lo mostrado en la tabla 11, existe una alta heterogeneidad entre los pacientes bajo estudio, el coeficiente de variación es relativamente alto y extremadamente alto en los hombres, alcanzando hasta 72.47% de variabilidad. Debido a la alta variabilidad observada en los pacientes, se considera más representativa de la FC para el grupo la mediana en lugar de la media. Si se revisa el promedio, observa que en los hombres es muy baja y el de las mujeres se conserva en el rango normal; algo similar ocurre con el sexo masculino al tomar la mediana como valor representativo, y es que el 50% de los pacientes masculinos está por debajo de 24 ppm y el resto por encima.

Tabla 11. Estadísticos Descriptivos para FC (ppm).

	Mediana	Media	Desviación	C.V (%)	Min	Max	Intervalo de Confianza (95%)	
General	72,00	56,75	33,16	58,43	16,00	98,00	42,22	71,28
Femenino	80	65,27	31,77	48,67	16,00	98,00	43,93	86,62
Masculino	24	46,33	33,58	72,47	16,00	98,00	20,52	72,14

Los estadísticos descriptivos para el pO₂ (presión parcial de oxígeno) mostrados en la tabla 12, indican poca variación en el análisis general y en el sexo masculino, mientras que para el sexo femenino se tiene un coeficiente de variación de 52%. Los valores de la media, general y del sexo femenino están dentro del rango normal que es de 75 mmHg a 100 mmHg, en tanto que para el sexo masculino se muestra un poco por debajo con 73.5 mmHg. También se desprende de esta tabla que los valores observados mínimos y máximos salen del patrón normal por bastante margen. Aquellos pacientes con pO₂ por debajo de 60 mmHg se consideran con problemas de insuficiencia respiratoria. Según este dato el 27.27% de los pacientes sometidos a este estudio se encuentran en esa condición.

Tabla 12. Estadísticos Descriptivos para pO₂ (mmHg).

	Mediana	Media	Desviación	C.V (%)	Min	Max	Intervalo de Confianza (95%)	
General	75,50	77,68	31,01	39,91	41,20	156,20	59,36	96,00
Femenino	73,3	81,17	42,21	52	41,20	156,20	36,87	125,46
Masculino	75,5	73,5	11,68	15,89	56,10	86,80	59,00	88,00
No Existen diferencias significativas entre las medias de pO₂ para ambos sexos.								

La presión parcial de CO₂ arterial (dióxido de carbono) para los pacientes bajo estudio se muestran en la tabla 7. Los valores normales de PCO₂ van de 35 mmHg a 45 mmHg. De acuerdo a la información analizada solo el 10% cae por debajo de esa tolerancia. Los valores de la media general y por sexo caen todos dentro del rango normal. En el sexo femenino los valores tienen una tendencia a ser menores que los respectivos valores del sexo masculino, llegando a encontrarse diferencias significativas entre ellos a pesar de que ambos están dentro del intervalo de valores normales (Tab 13).

Tabla 13. Estadísticos Descriptivos para PCO2 (mmHg).

	Mediana	Media	Desviación	C.V (%)	Min	Max	Intervalo de Confianza (95%)	
General	39,55	40,91	5,11	12,50	32,80	51,40	37,74	44,08
Femenino	38,6	37,7	2,83	7,5	32,80	39,90	34,19	41,21
Masculino	41,9	44,12	5,01	11,36	39,00	51,40	37,90	50,34

Los resultados reflejan un 40% de pacientes con consumo de tabaco; la mediana en el análisis general y del sexo femenino se ubica en cero, y es precisamente esta medida la más representativa debido a la alta heterogeneidad entre los valores observados que sobrepasan el 100% de variabilidad (Tab 14).

Tabla 14. Estadísticos Descriptivos Índice Tabáquico.

	Mediana	Media	Desviación	C.V. (%)	Min	Max	Intervalo de Confianza (95%)	
General	0,00	15,58	26,05	167,26	0,00	86,00	4,16	26,99
Femenino	0,00	5,73	15,19	265,27	0,00	50,00	0,00	15,93
Masculino	10,00	27,56	32,09	116,46	0,00	86,00	2,89	52,22

De acuerdo a los reportes, el 45% de los pacientes no presentan exposición a riesgos, por lo menos de manera directa. El 35% se expone al humo de leña, lo que motiva a estimar un intervalo de confianza por ser el de mayor frecuencia entre los riesgos registrados (Entre 14.10% y 55.90% se encuentra la real proporción de pacientes que se expone al humo de leña) (Tab 15 y gráfico 1).

Tabla 15. Exposición a Riesgos.

Exposición	Frecuencia	%
Albañil	2	10,00
Humo de Leña	7	35,00
Minero	1	5,00
Alcohol	1	5,00
Sin Exposición	9	45,00
	20	

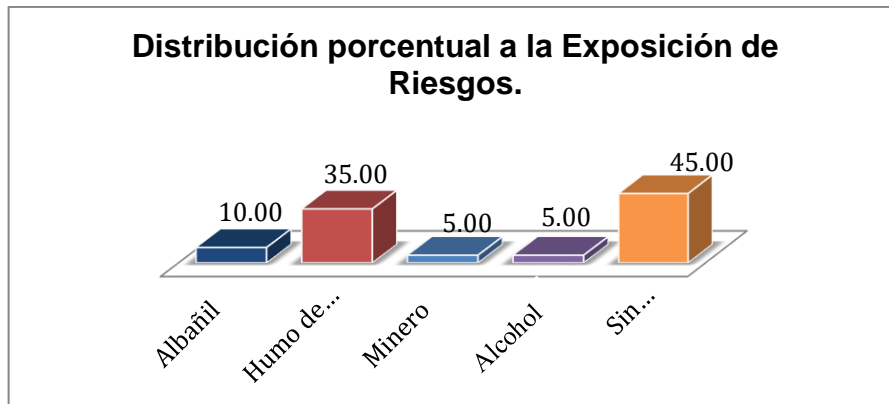


Gráfico 1. Distribución porcentual del consumo de tabaco.

El 85% de los pacientes posee síntomas de disnea y tos. Es evidente que existen diferencias significativas respecto a la proporción de pacientes que no poseen estos síntomas; sin embargo, se estima un intervalo de confianza con el fin de proyectar la verdadera proporción de pacientes que padecen estos dos síntomas, se concluye que las proporciones de pacientes con síntomas de disnea o tos y los que no la padecen son diferentes. La real proporción de los que padecen síntomas de disnea o tos va desde el 69.35% hasta el 100%. (Por medio de intervalo de confianza) (Tab 16, 16.1 y gráfico 2).

Tabla 16. Presencia de Disnea.

Disnea	Frecuencia	%
Sí	17	85,00
No	3	15,00
	20	

Tabla 16.1 Presencia de Tos.

Tos	Frecuencia	%
Sí	17	85,00
No	3	15,00
	20	

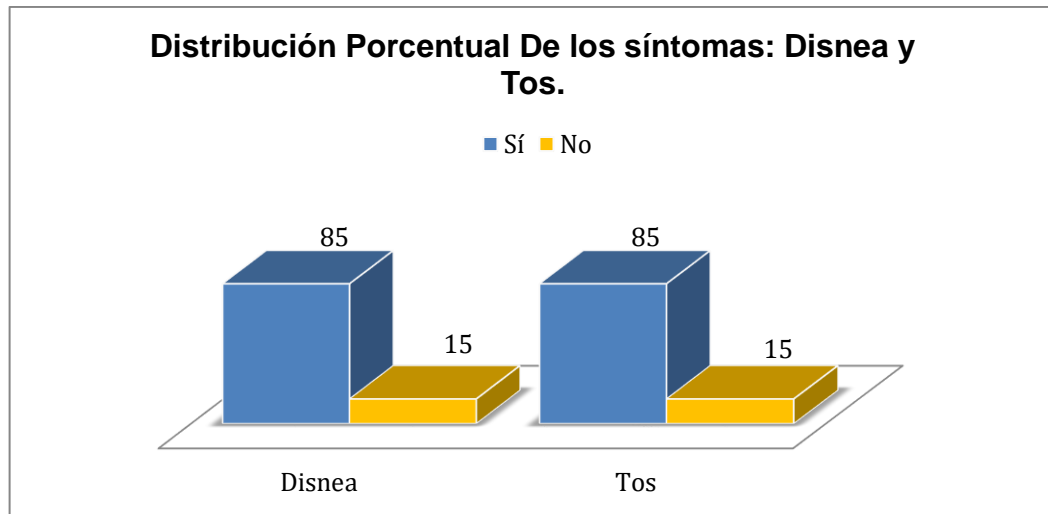


Gráfico 2. Distribución porcentual de los Síntomas Disnea y Tos.

En el patrón espirométrico el 65% de los pacientes no reporta patrón espirométrico, mientras que el 15% reporta patrón obstructivo seguido de un 10% restrictivo y patrón normal (Tab 17).

Tabla 17. Patrón Espirométrico.

Categoría	Frecuencia	%
Restrictivo	2	10,00
Obstructivo	3	15,00
No Reporta	13	65,00
Normal	2	10,00
	20	

En el patrón TACAR se detectó un 40% de nódulo vs consolidación cavitada, secundada por el patrón de árbol en gemación con 30%. Se estima un intervalo de confianza para la verdadera proporción y entre el 18.53% y 61.47% se estima la verdadera proporción de pacientes con patrón de nódulo vs consolidación cavitada (Tab 18).

Tabla 18. Patrón de Tacar.

Patrón	Frecuencia	%
No Reporta	2	10,00
Nódulo vs Consolidación Cavitada	8	40,00
Patrón Micronodular Sospecha TBC	1	5,00
Patrón de Árbol en Gemación	6	30,00
Opacidades Parchadas	1	5,00
Nodular	2	10,00
Bulas y Bronquiectasias	1	5,00

Se realizó una relación entre variables, en este caso entre *patrón auscultatorio* y *patrón espirométrico* para observar si hay alguna relación específica entre lo que se pueda encontrar clínicamente (auscultación) frente a los análisis clínicos que se indican (espirometría) (Tab. 19).

Tablas 19. Relación entre variables

Patrón auscultatorio vs Patrón Espirométrico

Patrón Auscultatorio	Patrón Espirométrico			Normal	TOTAL
	Restrictivo	Obstrutivo	No Reporta		
Estertores Crepitantes (1)	1	0	5	0	6
Roncus (2)	0	0	3	0	3
Sibilancias (3)	0	0	2	0	2
Murmullo Vesicular Dismi (4)	1	0	3	0	4
No Reporta (5)	0	2	2	0	4
Normal (6)	1	1	5	2	9
TOTAL	3	3	20	2	28

Porcentajes					
Patrón Espirométrico					
Patrón Auscultatorio	Restrictivo	Obstrutivo	No Reporta	Normal	TOTAL
Estertores Crepitantes (1)	5,00	0,00	25,00	0,00	30,00
Roncus (2)	0,00	0,00	15,00	0,00	15,00
Sibilancias (3)	0,00	0,00	10,00	0,00	10,00
Murmullo Vesicular Disminuido (4)	5,00	0,00	15,00	0,00	20,00
No Reporta (5)	0,00	10,00	10,00	0,00	20,00
Normal (6)	5,00	5,00	25,00	10,00	45,00
TOTAL	15,00	15,00	100,00	10,00	140,00

No se aprecia la relación entre las variables ya que cada una posee muchas categorías y eso permite celdas con cero frecuencias, no se encontró ninguna relación entre los que se pueda encontrar clínicamente frente a los exámenes de laboratorio, viendo así que son factores independientes, aunque es válido aclarar que muchos de los resultados no reportaban en las historias clínicas, generando un sesgo de gran importancia.

Finalmente, en orden de magnitud de la frecuencia de ocurrencia la patología de la biopsia se distribuye de la manera siguiente manera, pudiéndose observar en la tabla 20 y gráfica 3:

Tabla 20. Distribución porcentual de la Patología de la Biopsia.

Resultado	Frecuencia	%
Neumonía Intersticial No Especificada	3	15,00
Fibrosis Pulmonar Idiopática	2	10,00
Patología No Especificada	5	25,00
Otro Dx Diferente a EPID	6	30,00
Tumor Maligno	4	20,00
	20	

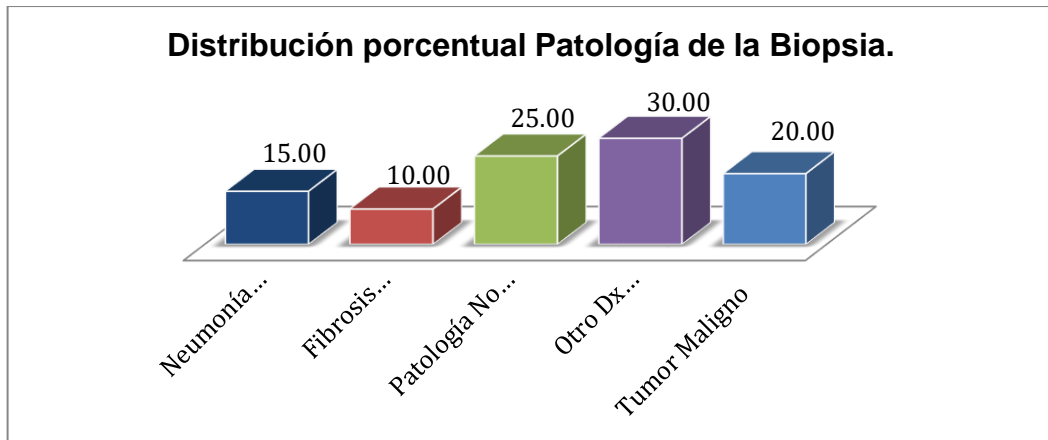


Gráfico 3. Distribución porcentual de la Patología de la Biopsia.

- ✓ Otro Dx diferente a EPID, 30%.
- ✓ Patología no especificada, 25%.
- ✓ Tumor maligno, 20%.
- ✓ Neumonía intersticial no especificada, 15%.
- ✓ Fibrosis pulmonar idiopática, 10%.

7. DISCUSIÓN

En el siguiente trabajo se llevó a cabo el análisis clínico- radiológico y de biopsia en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa, cada uno de los datos evaluados fueron adquiridos mediante recolección de historias clínicas; 58 fue el número total de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión ya mencionados anteriormente, al momento de filtrar según las variables incluidas en el instrumento de recolección de datos se presentó que las historias clínicas presentaban datos insuficientes, ya sea por un diligenciamiento incompleto o por la sistematización que se produjo en el año 2016 en el HUEM , a pesar de haberse revisado en el sistema para intentar complementar cada uno de los ítems vacíos en nuestra base de datos, persistían la ausencia de datos por llenado escaso de estas, lo que conlleva finalmente a obtener solo una muestra de 20 pacientes; otro aspecto a evaluar en investigaciones futuras son los resultados arrojados por la biopsia , se debe tener en cuenta que este además de la descripción característica por parte del especialista de lo que se observa en la muestra, debería de estar acompañado del diagnóstico, para poder ser considerado como un resultado y se clasificara según la ALAT, esto contradice lo que menciona Quadrelli S et al (11) en su investigación, que La biopsia aporta un diagnóstico específico en 100%.

Se demostró a través del análisis retrospectivo de los años evaluados que en los resultados de biopsia de los pacientes con diagnóstico J849 (Enfermedad pulmonar intersticial no identificada) fue otro diagnóstico diferente a EPID (30%) muy contrario a los resultados obtenidos por A. Xaubet et al (2), donde se encontraron como primer diagnóstico etiológico la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), este resultado se ve sustentado por el estudio realizado por G. Raghu et al (5) de la *sociedad torácica americana* donde se ubica la FPI como la etiología más frecuente a nivel mundial de EPID; en nuestro medio solo un 10% de la población fue finalmente especificado con el diagnóstico etiológico de FPI; dicha diferencia puede ser inferida por la falta de diagnósticos específicos.

Se efectuó la comparación epidemiológica entre sexos donde arroja cifras mínimamente superiores para las mujeres, aunque en las diferentes investigaciones se observó que varían según la etiología presentada, así lo muestra R. Tapia et al (7); al ser tan pequeña la muestra, no sería significativo realizar la incidencia por género, pero podríamos inferir que al primar la causa no especificada se podría decir que en las mujeres la exposición al humo de leña es un factor de gran importancia debido a la nuestra cultura.

Algunas EPID son más frecuentes en grupos etáreos bien definidos, R. Tapia et al (7) muestra que la mayoría de los casos de sarcoidosis, EPID asociadas a enfermedades del colágeno se presentan en el adulto joven entre los 20 y 40 años de edad. Opuesto a lo anterior es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática quien se presenta en adulto mayor, para el presente estudio la mediana en ambos sexos se presenta entre los 62.19 años, lo que se relaciona con algunas investigaciones internacionales (A. Xaubet et al (2)).

El índice de masa corporal se encuentra dentro de la normalidad estipulada en la clasificación de la OMS. Al realizarse la revisión del parámetro de la frecuencia respiratorio y frecuencia cardiaca ambos se encuentran dentro de los parámetros normales; aunque son variables que

no se tienen muy presentes a la hora de hablar de enfermedades intersticiales, para este estudio se consideró importante por ser vitales básicas.

En el caso de los gases arteriales en la PCO₂ solo el 10% cae por debajo de del rango normal y el PO₂ con un valor de 27.7% por debajo, pero en general la mayoría se encuentran dentro de rangos normales, esto difiera de los resultados de otros estudios nacionales, como el de M González-García et al (12) e internacionales, como el de L Hagemeyer et al (13), en quienes las variables PO₂ y PCO₂ hay alteración en la difusión de gases, llevándolo a una diferencia significativa.

Al evaluar índice tabáquico se encontró que el 40% tenía un riesgo alto para el desarrollo de enfermedades pulmonares, se hace especial énfasis que este porcentaje se debe al sexo masculino, la media en las mujeres fue de cero, en la investigación realizada por L Hagemeyer et al (13) titulada “Enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el tabaquismo” no relacionan las variables por género, pero la mayoría de sus participantes eran hombres, por lo que podríamos concluir que el consumo de tabaco es mayor en hombre, predisponiéndolos a mayor riesgo de enfermedades pulmonares debido a que el humo de cigarrillo produce acumulación de células inflamatorias en la vía aérea pequeña, espacios alveolares e intersticio, ya sea por el aumento de mediadores proinflamatorios que reclutan a estas células, como ha alteraciones en la apoptosis de las células y aumento de su sobrevida (Pinto A. et al (14)).

Los antecedentes respiratorios son de gran importancia para evaluar la posible relación que existe entre la etiología y la enfermedad, así lo demuestran (Pinto A. et al (14) quienes evaluaron como principal factor de riesgo el humo de tabaco para el desarrollo de enfermedades pulmonares, siendo el principal factor desencadenante; el presente estudio encontró como principal antecedente de importancia el humo de leña, estando presente en el 35% de los evaluados; aunque no fue el porcentaje más alto, debido a que fue “no exposición a riesgos” en un 45%, creemos que puede estar sesgado debido a que se evaluó como una exposición directa, pero en este 45% puede haber presentado una exposición indirecta como por ejemplo, siendo fumadores pasivos, estar rodeados de lugares donde se cocina con leña o incluso residir en zonas industriales donde la exposición al humo contaminante se presenta de manera constante.

Uno de los objetivos del presente estudio es describir los patrones clínicos que se presentan en esta patología, y encontramos que la principal clínica de los pacientes es la tos y disnea, presente en un 85% de los pacientes, resultados que no difieren con los de otros estudios como el que se realizó en Bogotá – Colombia por Dueñas C (15) donde encontraron que el 91,6% y el 86,6% de sus pacientes presentaban tos y disnea respectivamente, datos que se correlacionan con los encontrados en la literatura universal, donde ubican estos dos síntomas, como los principales en la EPID. A. Xaubet et al (2), Harrison (16)

El patrón auscultatorio es otra forma de enfocar o guiar un diagnóstico de forma clínico, por ello esta variable es de gran importancia a la hora de evaluar una patología respiratoria, y aunque pueda estar normal, no la descarta; tal es el caso de este estudio, donde el 40% de los participantes presentaron un patrón de auscultación normal, probablemente porque al momento de haber realizado la historia clínica de donde se extrajeron los datos, su

enfermedad no se encontraba tan avanzada como para generar síntomas, Álvarez-Barreneche M. (17) en su estudio menciona que un gran porcentaje de pacientes permanecen asintomáticos y el compromiso pulmonar ya está avanzado cuando se evidencian los hallazgos en el examen físico, lo que afecta negativamente la morbimortalidad, porque en su estudio al igual que este, una gran porcentaje de sus pacientes permanecieron asintomáticos; en este mismo estudio el 51,6% presentaban crepitantes principalmente al final de la espiración, aunque en el presente estudio no fue el principal patrón auscultatorio, fue la segunda causa y se presentó en un 30% de los pacientes, seguido por el murmullo vesicular disminuido en un 20%.

A la hora de evaluar ayudas diagnósticas como lo fue el patrón espirométrico que se realiza por espirometría, el cual ayuda a confirmar o descartar otras patologías pulmonares como el EPOC, el cual es el principal diagnóstico diferencial de la EPID, como lo menciona Rodríguez E et al (18) en su artículo de revisión de EPID, donde menciona que lo habitual es encontrar un patrón restrictivo en la espirometría, lo que lo difiere del EPOC, siendo principalmente obstructivo; el 65% de los pacientes no reportaban el resultado de la espirometría y aunque el otro 35% estaban repartidos entre obstructivo y restrictivo (siendo mayor el patrón restrictivo), nos lleva a no poder comparar este datos con otras literaturas por no tener significancia clínica.

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax informa de la densidad del tejido y permite identificar los diferentes patrones, es una herramienta funcional que puede llegar a definir el diagnóstico precozmente evitando la intervención quirúrgica del paciente para toma de biopsia; en este caso arroja la presencia de un 40% en patrón consolidativo que bien si es considerado uno de los patrones que se puede presentar en este tipo de enfermedad, suele ser el más común, orientando en mayor proporción a una neumonía intersticial, que en este caso solo se presentó en un 15%. En otro tipo de estudios no se evalúan un patrón en específico y se pueden presentar diferente tipo de patrones así lo muestran Giménez Palleiro A. (19).

Por último y para dar cumplimiento de nuestro objetivo principal, se buscó las principales etiologías de la EPID confirmadas por biopsia y se encontró que el 30% de los pacientes tenían un diagnóstico diferente a la EPID, lo que tomo por sorpresa a los investigadores, debido a que, en otras investigaciones realizadas por la ATL, G. Raghu et al (5), Skolnik K. et al (20) y Raghu G et al (6) tienen en común como principal etiología diagnosticada por biopsia la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), presentando en este estudio solo en un 10% de los pacientes; aunque no estos datos no se relacionan con los datos encontrados en otros estudios, no podemos descartar que esta no sea una etiología de gran presentación en nuestra región, debido a que se presenta un sesgo porque los patólogos no hacen un reporte específico etiológico de las biopsias, llevando a dejar un diagnóstico inconcluso.

8. CONCLUSIONES

El principal diagnóstico etiológico encontrado en las EPID confirmado por biopsia en el HUEM fue el de “otros diagnóstico diferentes a EPID”, lo que lleva a plantear a los investigadores múltiples interrogantes como, por ejemplo: ¿Que patologías encajan en esta categoría?, para dar respuesta a esta pregunta se llevó a cabo la clasificación según la ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX por el grupo de investigación en base a los resultados obtenidos por patología, estableciendo que el 100% de las etiologías de EPID en HUEM son *Neumonías Intersticiales idiopáticas*. Esto llevara al clínico a tener un diagnóstico preciso y por lo tanto un tratamiento más adecuado.

Como se pudo observar, la EPID es una enfermedad multifactorial, en la que influye de gran manera el ambiente y, aunque el objetivo principal del presente estudio era encontrar la etiología por biopsia, se tuvieron en cuenta la mayor cantidad de variables con las que se podrían diagnosticar una EPID sin necesidad de biopsia, como lo eran patrón espirométrico, patrón auscultatorio e inclusive TACAR; Se identificó que los pacientes que presentaban un antecedente de exámenes radiológicos como la TACAR, manifestaban sintomatología respiratoria y en ocasiones signos clínicos como la disnea, a medida que evolucionaba la enfermedad se halló una gran analogía entre la radiología, la clínica y el resultado final de patología. Se tuvo en cuenta la clínica para correlacionarla con las diferentes etiologías, las cuales no difirieron con otros estudios nacionales, inclusive, se pueden comparar con grandes estudios internacionales, dándole así un valor agregado, ya que podría servir como referente para futuras investigaciones no solo en el departamento, sino a nivel nacional.

Las historias clínicas es el mejor método para la extracción de datos para este tipo de estudios, pero el periodo de tiempo del estudio coincidió con la transición de las historias clínicas físicas a las digitales, lo que llevo a que muchos datos se perdieran o no se digitalizaran (resultados de biopsia extra-institucionales, resultados de espirometría, etc); para hacer más robusto esta investigación, se recomienda alargar el periodo de tiempo, siendo retrospectivo, para analizar las historias físicas, o inclusive, prospectivo para así corregir las fallas que se cometieron a la hora del diligenciamiento de la historia clínica, esto nos lleva a otra recomendación, ya que a la hora de diligenciar las historias clínicas no se llenan todos los campos necesarios y mucho menos se anexan todos los paraclínicos mencionados anteriormente.

Los investigadores recomiendan, que sean conservados los estudios extra institucionales en las hc, con el fin de realizar un manejo integral y eficiente del paciente, un proyecto con este enfoque es una apertura al estudio fundamental de patologías respiratorias crónicas debido a su aumento tanto en incidencia como en prevalencia a lo largo de los años, asimismo se pudo detectar la frecuencia real de esta patología en territorios diferentes considerando factores migratorios, ambientales, genero entre otros de tal manera que se deja un precedente no solo en corrección de factores secundarios, sino también para estipular diferencias territoriales y de presentación de este tipo de patologías y por ende clasificatoria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arce E, Castro A, Penon M, Ramirez B, Vargas I. Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el ámbito laboral. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual [Internet]*. 2015 32):1-9.
2. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodriguez E et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):580-600.
3. Alais E, Andrade C, Antuni D, Battochia C, Billone R, Capone L et al. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA GUIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. *Revista de Medicina respiratoria*. 2002;2(1):13-29.
4. Travis W, Costabel U, Hansell D, King T, Lynch D, Nicholson A et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(6):733-748.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Ryerson C, Lederer D et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(5):e44-e68.
6. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/ ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: e3-e19
7. Tapia R, Andrade C, Gonzalez H. Enfermedad pulmonar intersticial difusa: revisión. *Revista Chilena de Medicina Intensa*. 2006;21(2):87-96.
8. Puente Maestú L, García de Pedro J. Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. *Archivos de Bronconeumología*. 2012;48(5):161-169.
9. Fernandez J, Nieto M, Garcia A. ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES. ABORDAJE DIAGNÓSTICO. *Neumomadrid*. 2004;XII(8):25-38.
10. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells A, U, Tomassetti S, Gurioli C, Piciucchi S, Dubini A, Tantalocco P, Sanna S, Negri E, et al : Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration* 2016;91:215-227.
11. Quadrelli, S., Lyons, G. And Ciallella, L. (2007). Biopsia En Enfermedad Intersticial Pulmonar. *Medicina Buenos Aires*, 67(6/2).
12. González-Gracia, M., Chamorro, J., Jaramillo, C., Casas, A. and Maldonado, D. (2014). Sobrevida de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática a la altura de Bogotá (2640 m). *Acta médica Colombiana*, 39(1), pp.14-20.

13. Hagemeyer, L. and Randerath, W. (2015). Smoking-Related Interstitial Lung Disease. *Deutsches Aerzteblatt Online*.
14. PINTO S, A., PALMA R, E., SABBAGH P, E., FERNÁNDEZ F, C., UNDURRAGA P, Á. and RODRÍGUEZ D, J. (2016). Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 32(4), pp.233-243.
15. Dueñas, C., Londoño, A., Manzano, A. and Ojeda, P. (1991). Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) Experiencia clínica, fisiológica y radiopatológica en 60 pacientes. *Acta médica Colombiana*, 16(3), pp.110-118.
16. Harrison. and Longo, D. (2012). *Principios de medicina interna*. México: McGraw-Hill.
17. Álvarez-Barreneche, M., Velásquez-Franco, C. and Mesa-Navas, M. (2017). Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Revisión narrativa de la literatura. *IATREIA*, 30(2), pp.276-286.
18. Rodríguez, E., Vidal, S. and Lama, C. (n.d.). Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. In: *Enfermedades pulmonares*, 4th ed. Sevilla, pp.207-218.
19. Giménez Palleiro, A. and Franquet, T. (2019). Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial.
20. Skolnik, K. and Ryerson, C. (2015). Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology*, 21(1), pp.51-56.
21. Homma, S., Bando, M., Azuma, A., Sakamoto, S., Sugino, K., Ishii, Y., Izumi, S., Inase, N., Inoue, Y., Ebina, M., Ogura, T., Kishi, K., Kishaba, T., Kido, T., Gemma, A., Goto, Y., Sasaki, S., Johkoh, T., Suda, T., Takahashi, K., Takahashi, H., Taguchi, Y., Date, H., Taniguchi, H., Nakayama, T., Nishioka, Y., Hasegawa, Y., Hattori, N., Fukuoka, J., Miyamoto, A., Mukae, H., Yokoyama, A., Yoshino, I. and Watanabe, K. (2018). Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation*, 56(4), pp.268-291.
22. Ley, B. and Collard, H. (2013). Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Epidemiology*, p.483.
23. Olson, A., Swigris, J., Lezotte, D., Norris, J., Wilson, C. and Brown, K. (2007). Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(3), pp.277-284.
24. Coultas, D., Zumwalt, R., Black, W. and Sobonya, R. (1994). The Epidemiology of Interstitial Lung Diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 150, pp.967-972.