



Universidad
Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

TENDENCIAS EN LA HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDADES
INTERSTICIALES PULMONARES DIFUSAS

Autor:

Fernando Pedraza Serrano

Directores:

Dr. Rodrigo Jiménez García

Dr. Javier de Miguel Díez

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2019



Don Rodrigo Jiménez García, Catedrático del Departamento de Salud Pública y Materno Infantil, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado "**TENDENCIAS EN LA HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES DIFUSAS**" ha sido realizado bajo mi dirección por Don Fernando Pedraza Serrano y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 14 de octubre de 2019.

Dr. Rodrigo Jiménez García

Pza. Ramón y Cajal, s/n Ciudad Universitaria 28040 Madrid España Tel. 9139413



Don Javier de Miguel Díez, Profesor Asociado del Departamento de Medicina,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado "**TENDENCIAS EN LA HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES DIFUSAS**" ha sido realizado bajo mi dirección por Don Fernando Pedraza Serrano y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a
14 de octubre de 2019.

Dr. Javier de Miguel Díez

Pza. Ramón y Cajal, s/n Ciudad Universitaria 28040 Madrid España Tel. 9139413

*A mis padres que siempre creyeron en que podría llegar a ser médico
pero ante todo me inculcaron que debía ser siempre buena persona*

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.	1
ACRÓNIMOS.	3
PRÓLOGO.	5
1. INTRODUCCION:	9
1.1.- Definición de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).	11
1.2.- Clasificación de las EPID.	12
1.3.- Definición y criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).	15
1.4.- Definición y diagnóstico de la neumonía organizada criptogenética.	18
1.5.- Definición y diagnóstico de la histiocitosis de células de Langerhanas.	20
1.6.- Definición y diagnóstico de la linfangioleiomomatosis.	21
1.7.- Definición y diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad.	23
1.8.- Definición y diagnóstico de la sarcoidosis.	25
1.9.- Epidemiología de las EPID.	28
1.9.1.- Epidemiología de las EPID en el mundo.	29
1.9.2.- Epidemiología de las EPID en España.	30
1.10.- Comorbilidad de las EPID y de la FPI.	30
1.11.- Justificación de trabajo.	35
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS:	39
2.1. Hipótesis	41
2.2. Objetivos generales.	41
2.3. Objetivos específicos.	42

3. ARTICULOS PUBLICADOS:	43
3.1. Proyecto 1.	45
3.2. Proyecto 2.	55
3.3. Proyecto 3.	65
4.- DISCUSIÓN:	75
4.1. Discusión conjunta de los proyectos.	77
4.2. Discusión del método.	89
5. CONCLUSIONES.	93
5.1. Conclusiones globales.	95
5.2. Conclusiones específicas.	96
6. BIBLIOGRAFÍA.	99
7. ANEXOS	117
Certificado no necesidad del Comité de Ética.	119
Formulario solicitud de extracción de datos del RAE-CMBD	121

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar este proyecto, tengo la necesidad de agradecer a todos aquellos que han estado a mi lado en estos más de dos años de trabajo.

En primer lugar a mis directores de tesis, el Dr. Rodrigo Jiménez García y el Dr. Javier de Miguel Díez que me han ofrecido siempre apoyo técnico y moral. Agradezco a ambos el entusiasmo, su capacidad y dedicación, así como la confianza depositada. Sin su ayuda no habría llegado a ver el inicio ni el final de este camino.

A todos los coautores de los artículos de esta tesis, en especial al Dr. de Miguel, con el que tuve la suerte de formarme en mis inicios en la Neumología y con quien sigo trabajando en lo asistencial a día de hoy. Mención especial también para mi colega y amiga la Dra. Gema Sánchez Muñoz, con la comencé mi andadura en la Facultad de Medicina, posteriormente tuve la suerte de trabajar durante el periodo de formación MIR y más tarde nuestras andaduras siguieron paralelas como médicos adjuntos en La Mancha.

Por último quiero dar las gracias a toda mi familia, a los presentes y a los ausentes, que me han enseñado a apreciar el valor de poder compartir el día a día, las cosas buenas y no tan buenas de la vida.

ACRONIMOS:

EPID	Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa.
SCI	Science Citation Index.
FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática.
NINE	Neumonía Intersticial No Específica.
NOC	Neumonía Organizada Criptogenética.
BONO	Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada.
BAL	Lavado Broncoalveolar.
NIL	Neumonía Intersticial Linfoide.
NIA	Neumonía Intersticial Aguda.
NID	Neumonía Intersticial Descamativa.
BR-EPID	Bronquiolitis Respiratoria Asociada a EPID (BR-EPID).
NH	Neumonitis por Hipersensibilidad.
LAM	Linfangioleiomomatosis.
TACAR	Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución.
TAC	Tomografía Axial Computarizada.
NIU	Neumonía Intersticial Usual.
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos de alta hospitalaria.

CIE 9MC Clasificación Internacional de Enfermedades, 9^a revisión, modificación clínica.

DM Diabetes Mellitus.

VEGF-D Factor de crecimiento del endotelio vascular.

VMNI Ventilación Mecánica No Invasiva.

VMI Ventilación Mecánica Invasiva.

EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

IMC Índice de Masa Corporal.

FVC Capacidad Vital Forzada.

PROLOGO

Esta tesis doctoral ha sido elaborada por compendio de publicaciones según los requisitos aprobados en Comité de Dirección de la Escuela Internacional de Doctorado el 6 de mayo de 2016 para la confección de tesis doctorales por compendio de publicaciones científicas en el Programa de Ciencias de la Salud.

Esta tesis está formada por tres publicaciones científicas que cumplen todos y cada uno de los requisitos señalados en el artículo 23.3 de la normativa reguladora de los Estudios de Doctorado de la Universidad Rey Juan Carlos.

De acuerdo a los anteriores requisitos, a continuación se indican las revistas que en el año en que se publicó cada uno de los artículos de esta tesis doctoral estaban recogidas en los catálogos del *Journal Citation Reports* del *Science Citation Index* (SCI). Para cada artículo se señala el Factor de Impacto y el año correspondiente, la Disciplina Científica en la que está incluida la revista y su número de orden, así como el cuartil al que pertenece la revista dentro de su disciplina. Todos los criterios han sido extraídos de las bases de datos del SCI.

1) **Pedraza-Serrano**F, López de Andrés A, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, Sánchez-Muñoz G, Puente-Maestu L, de Miguel-Díez J. Retrospective observational study of trends in hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain (2004-2013) using administrative data. BMJ Open. 2017 Feb 13;7(2):e013156. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013156.

INDICIOS DE CALIDAD (SCI)	
Factor de impacto 2017	2.413
Disciplina científica	Medicine General and Internal
Número de orden dentro de la disciplina	43/155
Cuartil dentro de la disciplina	Q2

2) **Pedraza-Serrano** F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, Sánchez-Muñoz G, Puente-Maestu L, de-Miguel-Díez J. Comorbidities and risk of mortality among hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2002 to 2014. Respir Med. 2018 May;138:137-143. doi: 10.1016/j.rmed.2018.04.005. Epub 2018 Apr 11. PMID:29724386.

INDICIOS DE CALIDAD(SCI)	
Factor de impacto 2018	3.237
Disciplina científica	Respiratory System
Número de orden dentro de la disciplina	24/63
Cuartil dentro de la disciplina	Q2

3) Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Sánchez-Muñoz G, Puente-Maestu G, de-Miguel-Díez J. Characteristics and outcomes of patients hospitalized with interstitial lung diseases in Spain, 2014-2015. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(18):e15518. doi: 10.1097/MD.00000000000015518.

INDICIOS DE CALIDAD(SCI)	
Factor de impacto 2018	1.870
Disciplina científica	Medicine General and Internal
Número de orden dentro de la disciplina	69/160
Cuartil dentro de la disciplina	Q2

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1. Definición de las EPID

Las Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de patologías que suponen hasta un 15% de los procesos respiratorios atendidos en los Servicios de Neumología¹. No son, por tanto, las enfermedades respiratorias más prevalentes ni las que más volumen de pacientes representan, pero sí representan un grupo de enfermedades importantes debido a la dificultad que en ocasiones implica su diagnóstico y, sobre todo, por la gravedad de alguna de ellas. Por estos motivos, en los últimos años se han desarrollado consultas monográficas y unidades específicas en muchos centros hospitalarios, para mejorar su estudio, su diagnóstico y su tratamiento.

Aunque las EPID representan un grupo muy variado y heterogéneo de enfermedades respiratorias, se tienden a englobar y a estudiar juntas porque poseen manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales similares. La estructura pulmonar que se ve afectada en todas ellas es el intersticio pulmonar, aunque en algunas entidades también se afectan la vía aérea más distal, al epitelio de los alveolos y la vascularización de los mismos. El intersticio o espacio intersticial es el armazón o tejido de sostén que da estructura al parénquima pulmonar, por lo que su estructura se compone de matriz celular y fibroblastos, pero también contiene células epiteliales alveolares y endotelio vascular, que además comparten una membrana basal común².

A pesar de que siempre está afectado el intersticio pulmonar, el mecanismo que produce el daño intersticial es diferente entre unas entidades y otras; la afectación fibrosante, es quizás la más característica de ellas, siendo la Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la enfermedad más representativa e importante de todas ellas. Pero en otras ocasiones el daño fundamental de la estructura intersticial es la inflamación, como sucede en la

sarcoidosis o en las neumonitis por hipersensibilidad. Entre ambos procesos patológicos, inflamación y fibrosis, que podrían representar el blanco y el negro, existen multitud de "tonos de grises" que podemos encontrar en las distintas enfermedades intersticiales o incluso en la misma, pero en diferentes fases evolutivas. Inicialmente el mecanismo fisiopatológico suele consistir en una agresión del epitelio alveolar, ante esa agresión se ponen en marcha mecanismos de reparación para intentar solventar o restaurar el daño producido. Este sistema de reparación sirve, en un principio para reparar el tejido dañado y protegerlo de nuevos ataques o agresiones, dando lugar a un tejido pulmonar más resistente, pero a la vez más rígido. Las sucesivas lesiones y reparaciones originarían un exceso de matriz intersticial y dificultarán el intercambio gaseoso a nivel alveolar, provocando un mal funcionamiento del pulmón y produciendo disnea de esfuerzo y posterior insuficiencia respiratoria en los pacientes que padecen estas enfermedades.

1.2. Clasificación de las EPID

En la actualidad sigue vigente la clasificación de las EPID de 2002³, pero en el año 2013² se realizó una actualización y se establecieron modificaciones, incorporándose algunos procesos a la larga lista de estas patologías. Se han descrito más de 150 variantes de enfermedades intersticiales, pero podríamos simplificar estas patologías en tres grandes grupos. El primero de ellos estaría representado por las Neumonías intersticiales idiopáticas, en los que como su nombre indica, se desconoce la causa que las produce. El segundo grupo estaría constituido por aquellas de las que sí sabemos la causa o las que se asocian a otras enfermedades sistémicas. El tercer grupo engloba a las denominadas enfermedades intersticiales primarias, que incluye entidades bastante

bien definidas, sobre todo a nivel anatomo-patológico, aunque en muchas de ellas tampoco conocemos la causa que las origina. A continuación se describen los procesos incluidos en cada uno de los grupos:

A) Neumonías intersticiales Idiopáticas:

- a) Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Es la más importante por su prevalencia y gravedad y sobre la que más se está investigando.
- b) Neumonía Intersticial No Específica (NINE).
- c) Neumonía Organizada Criptogenética (NOC).
- d) Neumonía Intersticial Linfoide (NIL).
- e) Neumonía Intersticial Aguda (NIA).
- f) Neumonía Intersticial Descamativa (NID).
- e) Bronquiolitis Respiratoria Asociada a EPID (BR-EPID). Estas dos últimas entidades relacionadas muy estrechamente con el tabaco.

B) EPID de causa conocida o asociada a alguna enfermedad bien establecida:

- a) EPID asociadas a conectivopatías o a enfermedades sistémicas.
- b) Neumoconiosis. Causadas por la inhalación de polvos inorgánicos.
- c) Neumonitis por Hipersensibilidad (NH). Se deben a la inhalación de sustancias orgánicas y están estrechamente relacionadas con enfermedades profesionales.
- d) Asociadas a enfermedades hereditarias (tabla 1).

C) **Enfermedades primarias** bien definidas:

- a) Sarcoidosis.
- b) Histiocitosis X o histiocitosis de células de Langerhans.
- c) Linfangioleiomomatosis (LAM).
- d) Proteinosis alveolar.
- e) Microlitiasis alveolar.
- f) Eosinofilia pulmonares.
- g) Amiloidosis.

Tabla 1. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) asociadas a patología hereditaria.

Neurofibromatosis tipo 1
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Esclerosis Tuberosa
Síndrome Hipercalciuria-hipercalcemia
Lipogranulomatosis de Farber
Síndrome de Gaucher

1.3. Definición y criterios diagnósticos de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

Dentro de todo este gran conjunto de enfermedades intersticiales destaca por encima de todas, la FPI. Se trata una enfermedad crónica, progresiva y por supuesto fibrosante. Su importancia radica en ser la más prevalente dentro del grupo de las idiopáticas y por ser la más grave, ya que tiene una mortalidad muy elevada, con una media de supervivencia de 2,5 a 5 años desde su diagnóstico⁴, siendo por tanto más mortal que muchas neoplasias del organismo. Afecta a adultos, casi siempre por encima de los 50 años de edad, su afectación se limita a los pulmones y su causa es desconocida.

Presenta de forma característica un patrón radiológico en la Tomografía axial Computarizada de alta resolución (TACAR) de Neumonía Intersticial Usual (NIU) o en patrón de NIU en la biopsia pulmonar si se dispone de ella (tabla 2).

Tabla 2. Características radiológicas de Neumonía Intersticial Usual (NIU) definitiva, probable, indeterminada e inconsistente.

NIU definitiva	Probable NIU	Indeterminado NIU	Inconsistente NIU
<ul style="list-style-type: none">- Panalización.- Engrosamiento septal subpleural y bibasal.- Bronquiectasias de tracción.-Gradiente ápico-basal.- Poco vidrio deslustrado.	<ul style="list-style-type: none">- Ausencia de panal, pero con el resto de las características de NIU definitiva.	<ul style="list-style-type: none">Engrosamiento de septos. Ausencia de distribución típica.	<ul style="list-style-type: none">Cualquier imagen que sugiera otras EPID:- Nódulos.- Vidrio deslustrado.- Atrapamiento aéreo.- Condensaciones.- Gradiente invertido- Micronódulos centronodulares.

Con respecto a las características anatomo-patológicas de la FPI, en caso de disponer de biopsia pulmonar, el criterio principal de NIU es la existencia de un patrón heterogéneo en la que se aprecien áreas fibróticas con zonas de colágeno, focos fibroblásticos y áreas de panalización, alternando con otras zonas de tejido pulmonar bien estructurado y prácticamente sano o normal. Esos datos representan el diagnóstico de NIU histológica definitiva. Si no se aprecian todos ellos estaríamos ante una NIU histológica probable o posible. Si se identifican lesiones anatomo-patológicas sugestivas de otras enfermedades estaríamos ante un patrón "inconsistente con NIU" (tabla 3).

Tabla 3. Características anatomo-patológicas del patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU).

Patrón de NIU	Probable NIU	Possible NIU	Inconsistente NIU
- Afectación parcheada por la fibrosis.	-Marcada fibrosis o deformación de la arquitectura con panalización.	-Marcada fibrosis o deformación de la arquitectura con panalización.	Presencia de alguna de estas lesiones:
- Marcada fibrosis o deformación de la arquitectura con o sin panalización con distribución subpleural /paraseptal.	- Ausencia de afectación parcheada o de los focos fibroblásticos, pero no de ambos.	- Ausencia de otros criterios de NIU.	- Membranas hialinas.
-Focos fibroblásticos.	- Ausencia de lesiones incompatibles con patrón de NIU que sugieran otras enfermedades.	- Ausencia de lesiones incompatibles con patrón de NIU que sugieran otras enfermedades.	- Neumonía organizada.
-Ausencia de lesiones incompatibles con patrón de NIU que sugieran otras enfermedades.			- Granulomas.
			- Marcado infiltrado
			- Linfocitario.
			- Cambios fibroticos centrados en la vía aérea.
			- Micronódulos centroacinares

Una vez conocidas las características radiológicas y anatomo-patológicas del patrón de NIU, tan característico de la FPI, pero no exclusivo de ella, lo siguiente a tener en cuenta es que estamos ante una enfermedad cuyo diagnóstico es de exclusión. Por lo tanto, además de cumplir los criterios de NIU, para establecer el diagnóstico se deberían descartar de forma razonable otras posibles EPID. En este sentido, se debería hacer una historia clínica y una exploración física detalladas, buscando síntomas sistémicos que podrían tener ciertas enfermedades reumatólogicas, ya que la FPI afecta exclusivamente a los pulmones. Además, se requiere una determinación de inmunología de autoinmunidad para descartar ciertas enfermedades ya que la afectación intersticial en estas patologías sistémicas puede ser en ocasiones la primera manifestación. También puede orientar mucho en el proceso diagnóstico los antecedentes de exposición a ciertas proteínas aviares o fúngicas que pudieran ser causantes de una Neumonitis por Hipersensibilidad (NH). En este sentido, a nivel de laboratorio, puede ser de utilidad la presencia de inmunoglobulinas IgG, que son marcadores de exposición ante determinados antígenos. Así mismo, debe registrarse la exposición a ciertos fármacos o drogas que puedan tener potencial fibrogénico, como ciertos quimioterápicos o la propia radioterapia.

Una vez tenidos en cuenta todos estos aspectos, en muchas ocasiones podremos tener bastante claro el diagnóstico de FPI, o en su defecto, el diagnóstico de una enfermedad intersticial en concreto. Pero en otras muchas ocasiones, vamos a tener dudas razonables, ya que podríamos estar ante una amplia gama de grises, dentro de esos patrones radiológicos y/o anatomo-patológicos descritos previamente. Para mejorar este diagnóstico, las guías y normativas de enfermedades Intersticiales pulmonares , desde el año 2002¹, promueven una valoración en conjunto de los diferentes aspectos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos (en el caso de disponer de biopsias) en una visión

integradora a través de un **equipo multidisciplinar** en el que participen neumólogos, radiólogos torácicos y anatomo-patólogos, pudiendo participar de esta valoración multidisciplinar en algunas ocasiones también reumatólogos. La valoración por un equipo multidisciplinar, además de ayudar a establecer el diagnóstico, mejorando el nivel de certeza, facilita en muchas ocasiones la toma de ciertas decisiones sobre la realización de determinadas pruebas complementarias como la biopsia pulmonar, y la realización de un adecuado manejo y seguimiento posterior de estas enfermedades.

1.4. Definición y diagnóstico de la neumonía organizada criptogenética

La neumonía organizada criptogenética (NOC) es la forma idiopática de la neumonía organizada, anteriormente denominada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO). Es un tipo de EPID que afecta a los bronquíolos distales, los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y las paredes alveolares, estando el área primaria de la lesión dentro de la pared alveolar. Además de la forma criptogenética, la neumonía organizada secundaria puede presentarse en asociación con enfermedades del tejido conectivo, drogas, neoplasias malignas y otras neumonías intersticiales. La patogénesis exacta de la NOC es desconocida. La clínica puede presentarse en cualquier edad, siendo más frecuente entre la quinta a la sexta década de vida y afecta a hombres y mujeres por igual⁵.

En cuanto al abordaje diagnóstico, del mismo modo que en todos los pacientes con EPID, la anamnesis debe ser muy exhaustiva y hay que incluir preguntas acerca de cualquier síntoma o historia clínica sugestiva de enfermedades del tejido conectivo (artralgias, sequedad de los ojos y boca, debilidad muscular, entumecimiento, hormigueo) e historia de exposición a irradiación terapéutica, humos y fármacos. Por

esta misma razón el paciente debe ser examinado cuidadosamente para detectar manifestaciones extrapulmonares de estas enfermedades, tales como alopecia, signo de Gottron, rash en heliotropo, debilidad o sensibilidad muscular y esclerodactilia.

Los síntomas de esta enfermedad son muy inespecíficos. Puede cursar con fiebre, tos y expectoración como una neumonía bacteriana común. La auscultación pulmonar puede ser normal o pueden aparecer crepitantes inspiratorios⁵.

La radiografía simple de tórax y la TAC torácica son las pruebas complementarias iniciales que nos aproximan más al diagnóstico. Lo característico en ellas es la presencia de infiltrados pulmonares subpleurales y/o peribroncovasculares, con la peculiaridad de que suelen ser cambiantes, con resolución espontánea de los mismos y con la aparición de otros nuevos, sin que haya predominancia por alguna localización. Ese carácter migratorio de los infiltrados ayuda mucho en el diagnóstico diferencial, ya que es muy típico, aunque no exclusivo de esta enfermedad. Para alcanzar un diagnóstico definitivo se necesita una biopsia pulmonar; en la NOC puede llegar a ser suficiente con unas biopsias transbronquiales tomadas con broncoscopia, en un contexto clínico y radiológico adecuado. Los hallazgos anatomo-patológicos típicos son la proliferación excesiva de tejido de granulación inflamatorio, constituido por fibroblastos y miofibroblastos que afecta a los ductos alveolares y a los alveolos.

El tratamiento de elección de la NOC son los corticoides sistémicos, siendo la respuesta a este generalmente bastante rápida y eficaz. Esta rápida resolución de los infiltrados pulmonares al instaurar el tratamiento con corticoides en ocasiones sirve también de confirmación diagnóstica, sobre todo en aquellos casos en los que no hayamos podido obtener una biopsia pulmonar.

La evolución de esta enfermedad es en general muy buena por la eficacia del tratamiento, pero con el inconveniente de la alta tasa de recidivas que presenta al disminuir las dosis de corticoides o al finalizar dicho tratamiento.

1.5. Definición y diagnóstico de la histiocitosis de células de Langerhans

Es una enfermedad que viene dada por la proliferación clonal de células dendríticas y macrófagos pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico y que puede afectar a múltiples órganos⁶. Las formas sistémicas se presentan sobre todo en niños y son muy raras, siendo la afectación pulmonar la que predomina en los adultos. Esta enfermedad también ha recibido varios nombres a lo largo de los años como histiocitodis X, granuloma eosinofílico, siendo el de histiocitosis de células de Langerhans el más empleado en la actualidad.

La presentación clínica habitual suele ser la de un adulto joven, entre los 20 y los 40 años, sin que haya predilección por sexo. Sí suele haber una clara relación con el consumo del tabaco, ya que el 90 % de los pacientes que la padecen son o han sido fumadores.

Los síntomas son muy poco específicos, simplemente disnea y tos, pudiendo incluso presentarse de forma asintomática en más de un tercio de los casos⁷. Otras veces, la manifestación inicial de esta enfermedad es como neumotórax de repetición, que es la complicación más frecuente que suelen presentar estos pacientes. Otra complicación que clásicamente se relaciona con ella es la hipertensión pulmonar.

Para el diagnóstico de esta patología, en un contexto clínico típico, los hallazgos radiológicos pueden ser suficientes. Estas alteraciones radiológicas son bastante

características y consisten en lesiones centradas en la vía aérea afectando típicamente a los campos superiores y medios. En las fases iniciales, se podrán apreciar imágenes nodulares menores de 1 cm que se pueden cavitar o presentar radiolucencia central; en las fases más avanzadas se hacen más patentes las lesiones tipo quísticas, con reticulación y áreas de enfisema acompañante, esto último a veces, dificulta la buena visualización de las lesiones quísticas y complica el diagnóstico. Es una constante en esta enfermedad la preservación del pulmón localizado en las bases pulmonares y en los ángulos costo-frénicos⁷. Si con la radiología no se llega a un diagnóstico habrá que recurrir a la biopsia pulmonar, en la que las técnicas de inmunohistoquímica deben apreciar la presencia de más de un 5% de células CD1a+.

La evolución de esta enfermedad es impredecible, incluso tras el abandono del hábito tabáquico (único tratamiento actual de esta). El abandono del tabaco puede estabilizar e incluso hacer regresar las lesiones pulmonares en algunos casos, y la persistencia de este hábito es un factor de riesgo para que la enfermedad progrese. Otros tratamientos que se han probado cuando la enfermedad progresiona son los corticoides y otros inmunosupresores, pero todos ellos parecen tener una eficacia muy limitada⁸.

1.6. Definición y diagnóstico de la linfangioleiomomatosis

La linfangioleiomomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar rara, de naturaleza quística y de carácter progresivo⁶. Se produce por la proliferación de células semejantes a las del músculo liso en las vías aéreas, en las paredes de los vasos linfáticos pulmonares y a veces en las vérulas. En su forma esporádica ocurre casi exclusivamente en mujeres, en la forma asociada a la esclerosis tuberosa puede ocurrir en hombres y en niños. Además del pulmón, puede presentar una afectación extrapulmonar en forma de

angiomiolipomas, linfangioleiomiomas, tumores linfáticos y derrames quilosos, tanto en el tórax como en el abdomen.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disnea y el neumotórax, pudiendo presentar también síntomas abdominales en el caso de que se produzcan complicaciones de las lesiones extrapulmonares acompañantes descritas. En muchas ocasiones la sintomatología es muy larvada e inespecífica, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad. En fases más avanzadas, el síntoma principal en la mayoría de los pacientes es la disnea progresiva, aunque también es frecuente que la primera manifestación sea un neumotórax espontáneo por la rotura de un quiste⁷. Otros síntomas incluyen la tos, la hemoptisis y el quilotórax. La sospecha de esta enfermedad ha sido clínica ante una mujer joven con disnea progresiva, limitación crónica al flujo aéreo en la espirometría e historia de neumotórax de repetición.

En cuanto a la radiología, la radiografía simple de tórax puede ser normal incluso en fases avanzadas de la enfermedad, presentando signos radiológicos indirectos de atrapamiento aéreo por los quistes del parénquima pulmonar. Es la TAC torácica, la que aporta mucha más información en esta entidad. El hallazgo característico es la presencia de imágenes quísticas de tamaño muy variable, desde los 2 hasta los 30 cm y de bordes muy finos, son de morfología redondeada y se distribuyen a lo largo de todo el pulmón sin preferencia por ninguna región.

El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica, y en los hallazgos radiológicos típicos de la TAC. Para que este diagnóstico sea definitivo, debe acompañarse de la presencia de alguna tumoración extrapulmonar típica o bien de una biopsia pulmonar, donde se apreciarán: los quistes y la proliferación nodular y multifocal de músculo liso inmaduro y de células epiteloides perivasculares (células LAM). Si no disponemos de una biopsia

pulmonar, la medición en sangre del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-D) puede ser útil como herramienta de cribado. Un nivel en sangre de VEGF-D mayor de 800 pg/ml en una paciente con enfermedad quística pulmonar es considerado diagnóstico de LAM por muchos expertos⁹. Pero en la práctica clínica no disponemos aún de esta determinación de manera estandarizada.

1.7. Definición y diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad

La NH, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, cursa con una desestructuración del parénquima pulmonar como resultado de una respuesta inflamatoria de causa inmunitaria, secundaria a la inhalación repetida de un antígeno, en general de origen orgánico, al que previamente el individuo se ha sensibilizado¹⁰. Un reconocimiento progresivo de la ubicuidad de estos antígenos en el medio ambiente y una mayor concienciación en los clínicos a la hora de sospecharla, ha permitido un incremento de los diagnósticos de NH tanto en el medio doméstico como en el ocupacional. Típicamente se caracteriza por una alveolitis linfocítica y una neumonitis granulomatosa en el estudio histológico.

Se consideran tres formas clínicas a la hora de manifesarse: la forma aguda, es la presentación más característica y específica. Se relaciona con una exposición intermitente y de alta intensidad al antígeno causante de la enfermedad. El inicio de la clínica es abrupto y los pacientes presentan clínica similar a una viriasis de las vías respiratorias altas con fiebre, mialgias, cefalea y también tos seca y disnea. Los signos y síntomas duran entre 6 y 24 horas y normalmente se resuelven en pocos días tras el cese de la exposición. En la forma subaguda se pueden observar síntomas más larvados como febrícula y disnea de esfuerzo tras exposiciones antigenicas más prolongadas a

intensidades inferiores a las previamente descritas. Tras episodios repetidos, la enfermedad subaguda podría evolucionar a su forma crónica, que suele ser el resultado de exposiciones continuadas a bajas intensidades de antígenos potencialmente patogénicos. El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser insidioso con disnea de esfuerzo lentamente progresiva, tos seca y pérdida de peso. En esta forma crónica normalmente los pacientes no suelen asociar estos síntomas a la exposición antigénica y la lenta evolución y la clínica inespecífica frecuentemente dificultan el diagnóstico.

La NH sigue suponiendo un reto diagnóstico para los facultativos que nos dedicamos a las enfermedades pulmonares intersticiales, debido a la inespecificidad de los hallazgos clínicos y a la falta de un patrón de referencia para realizar un diagnóstico preciso. El diagnóstico depende de una fuerte sospecha inicial, una exhaustiva historia clínica que tenga en cuenta todas las posibles exposiciones, junto con la integración de hallazgos inmunitarios, radiológicos, y el estudio anatomo-patológico de la biopsia pulmonar¹⁰. Se han propuesto diferentes algoritmos para establecer el diagnóstico de la NH, pero la mayoría de ellos carecen de validación. El diagnóstico, además, es especialmente difícil en aquellos casos de NH crónica, en la que los síntomas pueden ser mucho más inespecíficos y en los que además no se relacionan claramente con un agente causal. A finales de la década de los 90 del siglo pasado, Schuyler y Cormier¹¹ enumeraron los criterios más aceptados hasta el momento y que probablemente son de mayor utilidad para realizar un diagnóstico correcto de NH (tabla 4).

Tabla 4. Criterios mayores y menores para el diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad.

CRITERIOS MAYORES:

- Síntomas compatibles con NH.
- Exposición antigénica conocida y/o detección de inmunoglobulinas específicas en suero y/o lavado broncoalveolar con hallazgos radiológicos compatibles.
- Linfocitosis en el Lavado broncoalveolar.
- Cambios histológicos consistentes con NH.
- Prueba de provocación bronquial específica positiva.

CRITERIOS MENORES:

- Crepitantes basales bilaterales.
- Disminución de la capacidad de difusión.
- Hipoxemia arterial con el ejercicio.

Nota: para establecer el diagnóstico deben presentarse al menos 4 criterios mayores y dos menores, habiéndose descartado otras entidades.

La NH es una enfermedad tratable y prevenible en el caso de conocer el antígeno potencialmente patogénico, ya que interrumpir la exposición antigénica es el tratamiento más efectivo en los estadios tempranos de la enfermedad.

1.8. Definición y diagnóstico de la sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes que pueden afectar a múltiples órganos, incluyendo el pulmón, que puede estar afectado en el 90% de los casos. Su causa

exacta, considerando como tal el estímulo antigénico que iniciaría la enfermedad, no se conoce.

Ya que prácticamente cualquier órgano puede verse afectado, la clínica habitualmente también es inespecífica, por lo que, como en cualquier primera evaluación de un paciente afectado de EPID, una minuciosa historia clínica es imprescindible. Estos síntomas inespecíficos suelen ser astenia, fiebre, pérdida de peso, debilidad e intolerancia al ejercicio, debidos a la inflamación sistémica producida por la enfermedad. Desde el punto de vista respiratorio suelen presentar tos, disnea y ocasionalmente dolor torácico. Muchos pacientes además, cursan con un inicio asintomático, siendo el diagnóstico de sospecha inicial realizado de forma casual por una imagen radiológica anormal solicitada por el facultativo por cualquier otro motivo, lo que complica más el diagnóstico inicial o puede hacer que se retrase ese diagnóstico. Por tanto, es de gran ayuda en el diagnóstico, las técnicas de imagen radiológicas. La radiografía simple de tórax es muy variable ya que puede ser normal en pacientes con enfermedad demostrada histológicamente y por otra parte, puede mostrar alteraciones en pacientes asintomáticos, pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad, como acabamos de comentar. La alteración más frecuente en la radiografía de tórax es el aumento de las adenopatías mediastínicas de forma bilateral. A nivel del parénquima pulmonar el patrón típico es el nodulillar o reticulonodular, con distribución predominante perihiliar o en los campos pulmonares superiores. Se pueden observar patrones atípicos como nódulos, masas o consolidaciones, con o sin distorsión parenquimatosa, y patrón reticular, todo ello de predominio en los campos superiores. Todas esas lesiones adenopáticas y la afectación pulmonar intersticial se aprecia mucho mejor en el TAC de tórax, pudiendo mostrar unos patrones bastante típicos o sugestivos de afectación sardoidea del pulmón como el patrón nodulillar linfangítico,

peribroncovascular, centrolobulillar y subpleural, incluyendo las cisuras. La presencia de estos hallazgos en la TAC es muy sugestiva de sarcoidosis. No obstante, para hacer un diagnóstico seguro se requiere tomar una biopsia¹² donde se observen los granulomas no caseificantes, tras una exclusión de otras causas de los mismos, como infecciones, exposiciones ambientales y tumores.

El diagnóstico de sarcoidosis, debido a su carácter multisistémico, es por tanto un proceso complejo que requiere una evaluación multidisciplinaria en la que estarían implicados varios especialistas. Considerando la mayor afectación intratorácica de esta enfermedad, es el neumólogo el que generalmente coordina el manejo de estos pacientes, derivando a otros especialistas si es preciso, por afectación de otros órganos diana.

La estadificación pronóstica de la sarcoidosis continúa realizándose en la actualidad según el sistema de Scadding, establecido en 1961 y basado en la radiografía de tórax¹³ (**tabla 5**). Estos estadios se describieron basándose en su correlación con la remisión espontánea que presentan, de tal forma que los pacientes en el estadio I suelen tener una remisión espontánea del 55-90% y en el estadio II del 40-70% (con el resto de los pacientes manteniéndose estables o con la enfermedad en progresión). Sin embargo, en estadio III el porcentaje de remisión espontánea desciende al 10-20%, siendo la afectación pulmonar irreversible en pacientes en estadio IV, con fibrosis establecida¹³. En los últimos años se han intentado desarrollar diferentes modelos¹⁴ para incluir técnicas más actuales como la TAC, la exploración funcional basada en la FVC o la aparición de hipertensión pulmonar o fibrosis, con el objetivo de crear un mejor algoritmo pronóstico, pero ninguna de estas propuestas ha tenido éxito, lo que dificulta el manejo y la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con sarcoidosis.

Tabla 5. Estadios de la sarcoidosis.

Estadio	Descripción	Remisión
0	Sin hallazgos radiológicos	Espontánea
I	Adenopatías hiliares y mediastínicas	90%
II	Adenopatías e infiltrados pulmonares	70%
III	Infiltrados pulmonares	20%
IV	Fibrosis pulmonar	Irreversible

1.9. Epidemiología de las EPIP

Aunque las EPIP se incluyen dentro de las enfermedades denominadas "minoritarias", la FPI es de todas ellas la más frecuente, estimándose una prevalencia del 17-37%¹⁵, aunque su incidencia y prevalencia reales son desconocidas, ya que existen muy pocos estudios epidemiológicos sobre ella. Además, estos estudios existentes muestran valores distintos en función de los criterios utilizados para definir la enfermedad, el método elegido, el diseño, la población de estudio, etc. En general, la prevalencia aumenta con la edad ya que la FPI afecta sobre todo a personas adultas, presentando una mayor incidencia en la sexta y en la séptima décadas de la vida. La incidencia estimada en cada país parece que está aumentando. Aunque se desconoce la causa de este aumento, se piensa que pueden estar implicados factores étnicos, geográficos, culturales o raciales.

Y también puede deberse a una mayor sensibilización de los clínicos en los últimos años, a la hora de diagnosticar estas enfermedades.

1.9.1. Epidemiología de las EPID en el mundo

La escasez de estudios epidemiológicos sobre EPID se aprecia a nivel global, y los pocos estudios existentes se centran también en la patología más representativa de ellas, la FPI. Si nos fijamos en Europa, Algabiti et al¹⁶ analizaron datos durante 5 años (de 2005 a 2009) en hospitales del centro y sur de Italia y encontraron una incidencia estimada de FPI de 9,3 por 100.000 habitantes al año y una prevalencia de 31,6 por 100.000 habitantes-año. En cambio, en otro país del Mediterráneo, Grecia, se describe una incidencia de 0,93 por 100.000 habitantes al año y una prevalencia de 3,38 por 100.000 habitantes y año¹⁷. Si seguimos en Europa, pero fuera ya del Mediterráneo, en Reino Unido también hay datos distintos. Así, autores como Gribbin et al¹⁸ describen una incidencia bruta de 4,6 por 100.000 habitantes en el año 2006; en cambio Navaratnam et al¹⁹ cinco años después, en 2011, obtienen una incidencia de 7,44/100.000 habitantes, lo que supone un incremento del 5% por año. Si nos desplazamos más al norte de Europa, en Dinamarca, Hyldgaard et al²⁰, en un estudio más reciente, realizado en el año 2014, encuentran una incidencia de 1,3 por 100.000 habitantes (los datos fueron recogidos durante 6 años en un único hospital de dicho país nórdico). Esta variabilidad en los resultados sobre incidencia también se aprecia en los estudios realizados en otras partes del planeta. En Estados Unidos, los datos encontrados oscilan entre 8,8 y 17,4 por 100.000 habitantes^{21,22}, dependiendo del método de análisis elegido. En Japón, en cambio, la incidencia es más baja, de tan sólo 2,23 por 100.000 habitantes²³.

1.9.2. Epidemiología de las EPID en España

En España los últimos datos epidemiológicos sobre EPID fueron recogidos por el Grupo Español de Enfermedades Intersticiales en el año 2004. Para tal fin se utilizó un cuestionario estandarizado que se envió a los distintos hospitales, estableciéndose una serie de recomendaciones a la hora de clasificar y evaluar las patologías intersticiales²⁴. Se estimó una incidencia anual de 4,6-7,4 casos / 100.000 habitantes, con una incidencia aproximada de 13 casos por 100.000 habitantes en las mujeres y de 20 casos por 100.000 habitantes en los hombres.

1.10. Comorbilidad de las EPID y de la FPI

Al ser enfermedades crónicas, muchas de estas EPID asocian comorbilidades. Así, por ejemplo, la FPI tiene una prevalencia de comorbilidades asociada elevada porque se diagnostica en población adulta, generalmente en personas mayores de 50 años.

Dentro de esas comorbilidades, algunas son consecuencia directa de la propia enfermedad (FPI), como la hipertensión pulmonar^{25,26}, que suele desarrollarse en las fases avanzadas de la misma. Aunque suele ser leve, se considera que es un marcador de empeoramiento del pronóstico de esta entidad y se relaciona con un incremento en la mortalidad²⁷. Además provoca un aumento de la disnea que ya presentan estos pacientes y, en consecuencia, produce un deterioro de la calidad de vida en ellos.

En otras ocasiones la comorbilidad se debe a la existencia de factores de riesgo comunes, como es la asociación con el tabaco y el cáncer de pulmón^{28,29}. El riesgo relativo de desarrollar cáncer en la FPI es alrededor de siete veces superior que en la población general³⁰ e implica, como es lógico, un importante deterioro de la expectativa

de vida. Por otra parte el adecuado manejo del cáncer en estas enfermedades fibrosantes no está bien estandarizado, ya que no hay estudios prospectivos que hayan sido diseñados para ello. En relación al tratamiento quirúrgico del cáncer en la FPI, se ha descrito además que, tras la resección del lóbulo pulmonar que contiene la tumoración, se pueden producir agudizaciones de la propia FPI, con el consiguiente incremento de la mobi-mortalidad³¹. Asociadas al consumo de tabaco encontramos también enfermedades pulmonares crónicas como el enfisema. En este sentido existe una entidad acuñada por Cottin et al en el año 2005 llamada síndrome combinado fibrosis-enfisema³², que se caracteriza por la existencia de cambios enfisematosos en los vértices pulmonares, con afectación fibrótica en las zonas subpleurales y en las bases pulmonares. Aparece con más frecuencia en varones de mayor edad y con una historia de consumo de tabaco importante. Desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por una marcada desaturación con la marcha, con mantenimiento de los volúmenes pulmonares, pero con una importante afectación de la capacidad de difusión³³, la hipertensión pulmonar también es más frecuente que se asocie a este síndrome combinado que a la FPI aislada, con el consiguiente empeoramiento de su pronóstico³⁴.

Existen otras patologías, como el reflujo gastro-esofágico³⁵, en las que se discute su papel como posible agente causal de la FPI, misma por las posibles micro-aspiraciones de contenido ácido del estómago al pulmón como noxa inicial que desencadenaría el desarrollo de la fibrosis pulmonar³⁶. Incluso se proponen esas micro-aspiraciones o aspiraciones mayores como agente causal de las exacerbaciones agudas de la FPI. En la actualidad sigue sin demostrarse una relación directa entre el reflujo y el desarrollo de la FPI por lo que se necesitan más estudios al respecto.

La asociación de la FPI con otras comorbilidades como la depresión, la pérdida de peso, o el síndrome de apnea del sueño, es más difícil de explicar³⁷. En cualquier caso, todas estas comorbilidades van a influir en los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes que padecen la FPI, así como en la mortalidad y supervivencia de los mismos³⁸.

Para estudiar las comorbilidades existen diversos índices entre los que cabe destacar el índice de Charlson y el índice de Elixahuser.

El índice de comorbilidad de Charlson es un sistema de puntuación que se desarrolló para estimar el pronóstico de muerte al año debido a la comorbilidad en estudios longitudinales. Para ello se utilizó una cohorte de más de 550 pacientes de un hospital de agudos, se empleó un modelo de regresión de estudios proporcionales, identificándose varios procesos crónicos, en los que su sola presencia, aumentaba de forma significativa el riesgo relativo de muerte en un año³⁹. Este índice fue validado posteriormente en una cohorte de más de 680 mujeres con cáncer de mama, a las que se les hizo un seguimiento exhaustivo, por lo que tiene utilidad para valorar el riesgo de muerte a los 10 años⁴⁰. Después, varios grupos de investigadores han desarrollado diferentes versiones para su aplicación en bases de datos clínico-administrativas tales como el Conjunto Mínimo Basico de Datos (CMBD) al alta hospitalaria a partir de la Clasificación Internacional de Enfermedades⁴¹⁻⁴³. En este índice, además de la edad, se tienen en cuenta 19 ítems, cuya presencia se ha comprobado que influye de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Los ítems de esta escala y la puntuación asignada a cada uno de ellos se recoge en la tabla 6.

Tabla 6. Índice de comorbilidad de Charlson.

Indice de Comorbilidad de Charlson	
	Puntuación
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Conesctivopatía	1
Ulcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes	1
Hemoplejía	2
Insuficiencia renal moderada grave	2
Diabetes con lesión orgánica	2
Tumor (en los últimos 5 años)	2
Linfoma	2
Leucemia	2
Hepatopatía crónica moderada-grave	3
Tumor sólido metastásico	6
Sida	6

El índice de Elixhauser incluye 30 ítems, que se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Índice de comorbilidad de Elixhauser

1. Insuficiencia cardiaca congestiva
2. Arritmia cardíaca
3. Enfermedad valvular cardíaca
4. Enfermedad de la circulación pulmonar
5. Enfermedad vascular periférica
6. Hipertensión
7. Parálisis
8. Otras enfermedades neurológicas
9. Enfermedad pulmonar crónica
10. Diabetes no complicada
11. Diabetes complicada
12. Hipotiroidismo
13. Fallo renal
14. Enfermedad hepática
15. Ulcera péptica sin sangrado
16. Enfermedad por VIH
17. Linfoma
18. Cáncer metastásico
19. Tumor sólido sin metástasis
20. Artritis reumatoide o enfermedad del colágeno vascular
21. Coagulopatía
22. Obesidad
23. Pérdida de peso
24. Alteración de fluidos y electrolitos corporales
25. Anemia por pérdida de sangre
26. Anemia por otras deficiencias
27. Alcoholismo
28. Abuso de drogas
29. Psicosis
30. Depresión

1.11. Justificación del trabajo

Las EPID, y en concreto la FPI, constituyen un grupo de enfermedades respiratorias, aunque algunas de ellas son incluso sistémicas, que se consideran por el volumen que representan en las consultas, enfermedades minoritarias. La importancia de ellas no radica en la cantidad de pacientes que las padecen (no se las podría considerar como un problema de salud pública por ese motivo), sino en su mal pronóstico y a la alta mortalidad que provocan, por lo que representan un importante problema sanitario⁴⁴. Hasta hace pocos años, la FPI no tenía ningún tratamiento eficaz, sin embargo el año 2014 marca el inicio de la era antifibrótica por la publicación de los resultados exitosos de los ensayos clínicos de dos fármacos antifibróticos, la pirfenidona y el nintedanib.^{45,46}. Estas moléculas han demostrado eficacia en el enlentecimiento de la progresión de la FPI, con un significativo aumento de su supervivencia.

A pesar de la relevancia clínica de las patologías intersticiales y de la amplia investigación en los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos fibrosantes, así como en su tratamiento con las nuevas moléculas antifibróticas, a nivel epidemiológico existen muy pocos estudios sobre la FPI y menos aún sobre el resto de enfermedades intersticiales. Esto se debe al carácter minoritario de las mismas y, por lo tanto, a la dificultad que supone desarrollar estudios con una muestra poblacional adecuada. Además, es difícil interpretar los estudios epidemiológicos ya existentes debido a los diferentes y heterogéneos métodos de investigación utilizados en ellos y también por los distintos criterios diagnósticos empleados o por las diferentes definiciones de la enfermedad que se han podido utilizar^{47,48}.

En relación a los criterios diagnósticos, cabe destacar la evolución en ellos de la FPI a lo largo de los últimos años. En el año 2000 es cuando se establecen mejor los criterios

diagnósticos, al establecerse un consenso internacional de las sociedades de neumología europea, norteamericana, japonesa y latinoamericana, que define la FPI con mayor precisión¹. En el año 2011 vuelve a producirse un cambio significativo en cuanto al manejo y al diagnóstico, ya que se definen bien los criterios radiológicos y anatomo-patológicos de Neumonía Intersticial Usual (NIU)⁴⁹. Posteriormente, con las publicaciones de los ensayos clínicos de la pirfenidona y el nintedanib en el año 2014, se actualiza de nuevo el consenso internacional de diagnóstico y tratamiento de la FPI⁵⁰. Las últimas revisiones se realizan en el año 2018, con la publicación de la guía de FPI de la sociedad Fleischner⁵¹ y a los pocos meses la última actualización de la sociedad americana (ATS)⁵², en donde se vuelven a matizar los patrones radiológicos de NIU, dando una importante relevancia a las bronquiectasias por tracción que se aprecian en la tomografía axial computarizada (TAC) de estos enfermos y que, en un contexto clínico adecuado, podrían evitar la toma de biopsias pulmonares. Todos estos cambios y la evolución en los criterios diagnósticos y en el manejo de la enfermedad, hacen difícil desarrollar estudios epidemiológicos.

En los últimos años, gracias al desarrollo y comercialización de los dos fármacos (pirfenidona y nintedanib) que han demostrado eficacia antifibrótica, el interés por el estudio y el mejor manejo de estas patologías ha crecido en la práctica clínica neumológica de una manera exponencial. Anteriormente a la aprobación de estos medicamentos, se consideraba que muchas de estas entidades eran enfermedades huérfanas. Pero el hecho de disponer de una terapia antifibrótica eficaz no implica que dichas moléculas se puedan prescribir libremente a cualquier paciente con una EPID, ya que son terapias no exentas de efectos secundarios importantes y además tienen un coste elevado, por lo que están sometidas a rigurosos controles de eficiencia. Se trata de una medicación que se dispensa en las farmacias hospitalarias y que requiere del

control y supervisión exhaustiva por parte de los clínicos y del personal de farmacia hospitalaria. Esto ha generado un incremento del gasto sanitario en los pacientes respiratorios de forma muy importante en los últimos cinco años. También ha supuesto la creación, en los servicios de neumología de hospitales de segundo y tercer nivel de unidades de intersticio para diagnosticar y manejar mejor estas enfermedades.

La información disponible en relación a las tendencias en la incidencia de la FPI y otras EPID y a las comorbilidades que llevan asociadas es muy escasa. Una herramienta útil en este sentido es el Conjunto Mínimo de Datos de alta hospitalaria (CMBD) que incluye los diagnósticos de alta de todos los procesos de hospitalización en España. Es una base de datos nacional con una cobertura estimada de más del 95% del total de ingresos hospitalarios de la población española^{53,54}. Su disponibilidad la ha convertido en un excelente instrumento para la gestión hospitalaria, la elaboración de indicadores de rendimiento y utilización, el control de la calidad asistencial y la investigación clínica y epidemiológica.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis de trabajo

La incidencia de la FPI y otras EPID pueden estar aumentando en España. Las comorbilidades que pueden asociarse a estas EPID pueden empeorar las hospitalizaciones y la mortalidad intrahospitalaria de las mismas.

2. 2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivos globales

2.2.1.1. Describir y analizar la evolución temporal de la **incidencia** y las **características de las hospitalizaciones** por FPI y por otras EPID tales como la neumonitis por hipersensibilidad, la linfangioleiomiomatosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la neumonía organizada criptogenética y la sarcoidosis en España.

2.2.1.2 Evaluar tendencias en los perfiles de **comorbilidad**, en distintos grupos de edad y género, en los pacientes ingresados por FPI o por otras EPID.

2.2.1.3. Describir y analizar los días de **estancia media**, y la **mortalidad intrahospitalaria** ajustados por comorbilidad correspondientes a las hospitalizaciones por estas enfermedades intersticiales.

2.2.1.4. Describir y analizar la evolución de la realización de **procedimientos diagnósticos y terapéuticos** en las hospitalizaciones por FPI y otras EPID en España en los últimos años, tales como la TAC o la toma de biopsias pulmonares.

2.2.2. Objetivos específicos

2.2.2.1. Evaluar la utilidad del índice de comorbilidad de Charlson y el índice de comorbilidad de Elixhauser para predecir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por FPI frente a aquellos hospitalizados por otro motivo, emparejados por edad y género.

2.2.2.2. Identificar los factores predictores de la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados por FPI.

2.2.2.3. Estimar las tendencias de otros procesos terapéuticos más complejos durante la hospitalización, como el trasplante de pulmón o la ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) en estas enfermedades intersticiales.

2.2.2.4. Evaluar la evolución en el coste económico de las hospitalizaciones por estas enfermedades intersticiales.

3. ARTÍCULOS PUBLICADOS

3.1. Proyecto 1: FPI y tendencias de la hospitalización durante una década en España.

Artículo 1: *Pedraza-Serrano F, López de Andrés A, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, Sánchez-Muñoz G, Puente-Maestu L, de Miguel-Díez J. Retrospective observational study of trends in hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain (2004-2013) using administrative data. BMJ Open. 2017 Feb 13;7(2):e013156. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013156.*

BMJ Open Retrospective observational study of trends in hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain (2004–2013) using administrative data

Fernando Pedraza-Serrano,¹ Ana López de Andrés,^{2,3} Rodrigo Jiménez-García,^{2,3} Isabel Jiménez-Trujillo,^{2,3} Valentín Hernández-Barrera,^{2,3} Gema Sánchez-Muñoz,¹ Luis Puente-Maestu,¹ Javier de Miguel-Díez¹

To cite: Pedraza-Serrano F, López de Andrés A, Jiménez-García R, et al. Retrospective observational study of trends in hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain (2004–2013) using administrative data. *BMJ Open* 2017;7:e013156. doi:10.1136/bmjopen-2016-013156

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013156>).

Received 25 June 2016
Revised 12 December 2016
Accepted 14 December 2016

ABSTRACT

Objective: To assess changes in incidence, diagnostic procedures, comorbidity profiles, length of hospital stay (LOHS), economic costs and in-hospital mortality (IHM) associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Methods: We identified patients hospitalised with IPF in Spain from 2004 to 2013. Data were collected from the National Hospital Discharge Database.

Results: The study population comprised 22 214 patients. Overall crude incidence increased from 3.82 to 6.98 admissions per 100 000 inhabitants from 2004 to 2013 ($p<0.05$). The percentage of lung biopsies decreased significantly from 10.68% in 2004 to 9.04% in 2013 ($p<0.05$). The percentage of patients with a Charlson comorbidity index ≥ 2 was 15.14% in 2004, increasing to 26.95% in 2013 ($p<0.05$). IHM decreased from 14.77% in 2004 to 13.72% in 2013 (adjusted OR 0.98; 95% CI 0.97 to 0.99). Mean LOHS was 11.87 ± 11.18 days in 2004, decreasing to 10.20 ± 11.12 days in 2013 ($p<0.05$). The mean cost per patient increased from €4838.51 in 2004 to €5410.90 in 2013 ($p<0.05$).

Conclusions: The frequency of hospital admissions for IPF increased during the study period, as did healthcare costs. However, IHM and LOHS decreased.

Strengths and limitations of this study

- Our study provides robust evidence that management of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) improved in Spain during 2004–2013.
- The Spanish National Hospital Database is managed by the National Public Health System and covers almost all hospital admissions in Spain.
- The study is limited by the use of administrative data to identify patients hospitalised for IPF.

relative rarity of IPF means that published data about its epidemiology are scarce. Consequently, it is difficult to conduct studies with an adequate sample size.^{2,3}

Hospital admissions for IPF are one of the best sources of information on trends and prognosis, although the few data that are available are inconclusive. Agabiti *et al*⁴ analysed data over 5 years (2005–2009) from hospitals in Lazio, central-southern Italy, and found an estimated incidence of IPF of 9.3 per 100 000 inhabitants (95% CI 9.2 to 9.4) and a prevalence of 31.6 per 100 000 inhabitants (95% CI 30.9 to 32.2). In Greece, Karakatsani *et al*⁵ reported an incidence of 0.93 per 100 000/year and a prevalence of 3.38 per 100 000/year, which differs somewhat from the Italian results. In Spain, the latest data from the Spanish Interstitial Lung Diseases Group were collected in 2004 using a standardised questionnaire that was sent to hospitals along with recommendations for classification and diagnosis.⁶ The questions were designed to assess the investigations carried out to establish the diagnosis. The authors found a global incidence, for all the interstitial lung diseases, of 7.6 per 100 000 inhabitants per year and specified that IPF accounted for 38.6% of cases. In the UK,



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Javier de Miguel Díez;
javier.miguel@salud.madrid.org

Gribbin *et al*⁷ reported a crude incidence rate for IPF of 4.6 per 100 000 inhabitants (95% CI 4.3 to 4.9) in 2006. Navaratnam *et al*⁸ subsequently obtained an incidence rate of 7.44 per 100 000 person-years (95% CI 7.12 to 7.77); therefore, the incidence appears to be rising by 5% per year. One of the most recent studies on the epidemiology of IPF in Europe was conducted in Denmark, where Hyldgaard *et al*⁹ collected data over 6 years in a single hospital and analysed various interstitial lung diseases. The authors reported an incidence of IPF of 1.3 per 100 000 person-years.

Mixed results have been reported from other parts of the world. Thus, for example, in the USA, depending on the criteria used, incidence has been estimated at 8.8–17.4 cases per 100 000 person-years.^{10 11} In Japan, Natsuzaka *et al*¹² recorded an incidence of 2.23 per 100 000 inhabitants and a prevalence of 10 per 100 000 person-years.

The data reported show that results vary between countries. It is difficult to account for these differences, although it seems that they are due to the heterogeneity of the research methodologies applied. Furthermore, the studies used different diagnostic criteria and definitions of disease. International studies comparing admissions to hospital and outcomes for patients with IPF could provide a clearer picture of national patterns and help in healthcare planning. Discharge databases are an excellent instrument that makes it possible to perform a national epidemiology study of hospitalisations for IPF.

In the present study, we analysed discharge data collected in Spain during 2004–2013. The analysis enabled us to evaluate changes in the diagnosis, comorbidity, length of hospital stay (LOHS), costs and in-hospital mortality (IHM) of patients hospitalised with IPF in Spain over 10 years, as well as changes in the incidence of this disease during the study period.

METHODS

We performed a retrospective, descriptive, epidemiological study using data from the Spanish National Hospital Database (CMBD, *Conjunto Mínimo Básico de Datos*). The CMBD includes all public and private hospital data and covers >95% of all hospital discharges.¹³ The CMBD database is managed by the Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality and includes data on patient variables (sex and date of birth), date of admission, date of discharge, discharge destination (home, deceased or other health/social institution), and as many as 14 discharge diagnoses and 20 procedures administered during hospitalisation. The Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality sets recording standards and performs periodic audits.¹³

We selected all patients hospitalised for IPF (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) code 516.3) in any diagnostic field during 2004–2013. The annual incidence was calculated by dividing the number of cases

per year by the corresponding number of people in that population group according to data from the National Institute of Statistics as on 31 December each year.¹⁴ Incidence was expressed per 100 000 inhabitants. IHM, LOHS and costs were also calculated for each year studied. Costs were calculated using diagnosis-related groups for the disease. Diagnosis-related groups are medical-cost entities covering a set of diseases that are managed using similar resources.¹⁵ All costs were adjusted for inflation during the study period. Clinical characteristics included information on overall comorbidity at hospitalisation, which was classified using the Charlson comorbidity index.¹⁶ The index covers 17 disease categories that are totalled to obtain an overall score for each patient. We divided patients into three categories: 0 (no disease), 1 (one disease) and 2 (two or more diseases).

We specifically identified the following procedures: CT pulmonary (ICD-9-CM code 87.41) and lung biopsy (ICD-9-CM codes 33.20, 33.24, 33.26, 33.27 and 33.28).

We analysed the use of ventilatory support during admissions for IPF. Use of non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation was determined based on procedure codes 93.90 and 96.04, respectively. We also identified the percentage of patients undergoing lung transplant (ICD-9-CM codes 33.50, 33.51, 33.52 and 33.56).

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean±SD. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. Comparisons were performed using the χ^2 test, Fisher's exact test, t-test or analysis of variance, as appropriate. The multivariate analysis of trends in incidence and IHM of IPF was conducted using Poisson regression models for incidence and logistic regression models for IHM after adjusting for age, sex and other covariates. Interactions between the independent variables in the regression models were investigated. Estimates were made using STATA V.10.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA), and statistical significance was set at $\alpha<0.05$ (two-tailed).

Joinpoint log-linear regression was used to identify the years in which changes in trends occurred in the rates for admissions for IPF and to estimate the annual percentage change in each of the periods delimited by the points of change. The first stage in the analysis was to assess the minimum number of joinpoints before testing whether the inclusion of one or more joinpoints was statistically significant.¹⁷ In the final model, each joinpoint indicated a significant change in the trend, and the annual percentage change was obtained in each of the segments delimited by the joinpoints using the weighted least squares method. The software was the Joinpoint Regression Program, V.4.0.4.¹⁸

Data confidentiality was maintained at all times according to current Spanish legislation. Patient identifiers were deleted before the database was provided to

the authors in order to ensure confidentiality. It is not possible to identify patients in the present manuscript or in the database. Consequently, as the data were anonymous and mandatory, informed consent was not necessary. The Spanish Ministry of Health approved the protocol and provided us with the anonymous database.

RESULTS

We identified a total of 22 214 discharges (12 739 men and 9475 women) admitted for IPF as the primary or secondary diagnosis. **Table 1** shows the incidence and the characteristics of patients with IPF in our study.

The overall crude incidence increased from 3.82 hospitalisations per 100 000 inhabitants in 2004 to 6.98 hospitalisations in 2013 ($p<0.05$). Significant differences in sex distribution were observed. Therefore, the percentage of men increased from 55.49% in 2004 to 57.35% in 2013. The mean age was 73.11 ± 12.28 years, and a significant increase in age was observed from 72.16 ± 11.56 years in 2004 to 74.62 ± 11.80 years in 2013. The highest percentage of patients was found in the 65–79 years age group.

The Charlson comorbidity index increased during the study. The percentage of patients with a Charlson comorbidity index ≥ 2 was 15.14% in 2004, increasing to 26.95% in 2013 ($p<0.05$). Mean LOHS for admissions for IPF was 11.87 ± 11.18 days in 2004, decreasing to 10.20 ± 11.12 days in 2013 ($p<0.05$). However, no significant differences were found in IHM, which was 14.77% in 2004 and 13.72% in 2013. Mean cost per patient increased from €4838.51 in 2004 to €5410.90 in 2013 ($p<0.05$).

When we analysed diagnostic tests in patients hospitalised for IPF, no significant differences were found in the percentage of CT scans. However, we detected a significant decrease in the percentage of lung biopsies (10.68% in 2004 to 9.04% in 2013; $p<0.05$).

With regard to the treatment modalities, the use of non-invasive ventilation increased significantly from 1.53% in 2004 to 4.77% in 2013. However, no significant differences were found in the use of invasive mechanical ventilation. Similarly, no differences were detected in the percentage of patients who underwent lung transplantation during the study period.

The joinpoint analysis revealed that the incidence of IPF in men increased by 2.38% per year from 2004 to 2008 and by 12.74% per year from 2008 to 2013 (**figure 1A**). In women the incidence increased by 2.89% per year from 2004 to 2008 (but not significantly) and by 7.99% per year from 2008 to 2013, when the difference proved to be statistically significant (**figure 1B**). We found that the total incidence of IPF increased by 2.43% per year from 2004 to 2008 and by 10.77% per year from 2008 to 2013 (**figure 1C**).

Table 2 shows the most common primary diagnoses of patients discharged with a secondary diagnosis of IPF. The most frequent diagnosis was ‘acute and chronic

respiratory failure’ (12.3%), followed by ‘other diseases of respiratory system, not elsewhere classified’ (9.6%), ‘acute respiratory failure’ (7.6%), ‘pneumonia, organism unspecified’ (6.4%) and ‘heart failure’ (5.1%). **Table 3** shows the most common secondary diagnoses for patients discharged with a primary diagnosis of IPF. The most frequent diagnosis was ‘diabetes mellitus’ (7.3%), followed by ‘acute and chronic respiratory failure’ (6.1%), ‘acute respiratory failure’ (5.6%), ‘essential hypertension unspecified’ (5.3%) and ‘tobacco use disorder’ (3.2%).

Table 4 summarises the results of the multivariate analysis of trends and factors associated with incidence and IHM among patients hospitalised for IPF. Possible confounders were controlled for using Poisson regression models. Incidence increased significantly from 2004 to 2013 (OR 1.02; 95% CI 1.01 to 1.03). Adjustment of the logistic regression model revealed a decrease in IHM (OR 0.98; 95% CI 0.97 to 0.99). The risk of IHM was higher in men, in patients aged ≥ 50 years, especially elderly patients, and in patients with one or more comorbidities.

DISCUSSION

In this observational study of 22 214 hospital admissions for IPF, we found a significant increase in the incidence of hospitalisations from 2004 to 2013. This may be due to an actual increase in the incidence, although it might also be explained by the higher diagnostic accuracy observed. The lack of similar studies in Spain makes it necessary to draw comparisons with other countries. The incidence of hospital admissions in the past 10 years has also increased in other European countries, such as Italy,⁴ Denmark,⁶ Greece⁵ and the UK.^{7 8} In the USA, most studies have shown similar trends,^{2 19} as they have in Asia.²⁰ Only two studies—in Denmark²¹ and the USA¹⁰—have shown a decrease. In the American study, the downward trend could be due to the low number of patients, which limits the reliability of the results; in the Danish study, prevalent cases may have been included in the earlier time period, with more cases of other interstitial lung diseases.

Consistent with results published elsewhere, we found that IPF more frequently affects older people and men.^{4 7 8 10 11 21} The only exception was a study performed in Norway,²² where 55% of patients were women, possibly owing to the high rate of smoking (a risk factor for IPF) among Norwegian women.²²

We observed an increase in comorbidities during the study period, as measured using the Charlson comorbidity index, which may have been due to the increase in overall survival. The increase may also be explained by the use of new specific and non-specific treatments in IPF, which could have led to more comorbidities in the final stages of the disease. Similar results have been reported by Raimundo *et al.*²³ Of note, the most common secondary diagnosis associated with IPF in our study was

Table 1 Incidence and characteristics of patients discharged with a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

Year	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Gender, n (%) [*]											
Male	909 (55.49)	919 (54.7)	990 (56.9)	1039 (55.06)	1043 (55.48)	1231 (57.58)	1378 (56.43)	1501 (56.43)	1756 (60.59)	1973 (60.69)	12 739 (57.35)
Female	729 (44.51)	761 (45.3)	750 (43.1)	848 (44.94)	837 (44.52)	907 (42.42)	1064 (43.57)	1159 (43.57)	1142 (39.41)	1278 (39.31)	9475 (42.65)
Age, years [*]											
Mean (SD)	72.16 (11.56)	71.34 (12.85)	70.74 (13.25)	72.67 (12.24)	72.49 (12.46)	73.15 (12.44)	73.52 (12.2)	73.87 (12.25)	74.04 (11.71)	74.62 (11.81)	73.11 (12.28)
Age groups, n (%) [*]											
0–49 years	80 (4.88)	102 (6.07)	117 (6.72)	99 (5.25)	98 (5.21)	102 (4.77)	103 (4.22)	105 (3.95)	108 (3.73)	119 (3.66)	1033 (4.65)
50–64 years	220 (13.43)	301 (17.92)	295 (16.95)	287 (15.21)	285 (15.16)	315 (14.73)	352 (14.41)	391 (14.7)	466 (16.08)	451 (13.87)	3363 (15.14)
65–79 years	916 (55.92)	804 (47.86)	908 (52.18)	928 (49.18)	931 (49.52)	1007 (47.1)	1182 (48.4)	1235 (46.43)	1254 (43.27)	1435 (44.14)	10 600 (47.72)
≥80 years	422 (25.76)	473 (28.15)	420 (24.14)	573 (30.37)	566 (30.11)	714 (33.4)	805 (32.96)	929 (34.92)	1070 (36.92)	1246 (38.33)	7218 (32.49)
Charlson index, n (%) [*]											
0	807 (49.27)	872 (51.9)	861 (49.48)	883 (46.79)	824 (43.83)	912 (42.66)	977 (40.01)	1079 (40.56)	1103 (38.06)	1157 (35.59)	9475 (42.65)
1	583 (35.59)	565 (33.63)	619 (35.57)	641 (33.97)	678 (36.06)	759 (35.5)	899 (36.81)	991 (37.26)	1060 (36.58)	1218 (37.47)	8013 (36.07)
≥2	248 (15.14)	243 (14.46)	260 (14.94)	363 (19.24)	378 (20.11)	467 (21.84)	566 (23.18)	590 (22.18)	735 (25.36)	876 (26.95)	4726 (21.27)
Lung transplant [*]											
No	1624 (99.15)	1659 (98.75)	1716 (98.62)	1874 (99.31)	1861 (98.99)	2119 (99.11)	2433 (99.63)	2639 (99.21)	2870 (99.03)	3212 (98.8)	22 007 (99.07)
Yes	14 (0.85)	21 (1.25)	24 (1.38)	13 (0.69)	19 (1.01)	19 (0.89)	9 (0.37)	21 (0.79)	28 (0.97)	39 (1.2)	207 (0.93)
Invasive mechanical ventilation, n (%)											
No	1600 (97.68)	1625 (96.73)	1689 (97.07)	1846 (97.83)	1832 (97.45)	2086 (97.57)	2403 (98.4)	2592 (97.44)	2830 (97.65)	3179 (97.79)	21 682 (97.61)
Yes	38 (2.32)	55 (3.27)	51 (2.93)	41 (2.17)	48 (2.55)	52 (2.43)	39 (1.6)	68 (2.56)	68 (2.35)	72 (2.21)	532 (2.39)
Non-invasive mechanical ventilation, n (%) [*]											
No	1613 (98.47)	1647 (98.04)	1711 (98.33)	1838 (97.4)	1838 (97.77)	2080 (97.29)	2349 (96.19)	2566 (96.47)	2772 (95.65)	3096 (95.23)	21 510 (96.83)
Yes	25 (1.53)	33 (1.96)	29 (1.67)	49 (2.6)	42 (2.23)	58 (2.71)	93 (3.81)	94 (3.53)	126 (4.35)	155 (4.77)	704 (3.17)
Thoracic CT, n (%)											
No	1229 (75.03)	1263 (75.18)	1335 (76.72)	1441 (76.36)	1398 (74.36)	1609 (75.26)	1851 (75.8)	1993 (74.92)	2170 (74.88)	2424 (74.56)	16 713 (75.24)
Yes	409 (24.97)	417 (24.82)	405 (23.28)	446 (23.64)	482 (25.64)	529 (24.74)	591 (24.2)	667 (25.08)	728 (25.12)	827 (25.44)	5501 (24.76)
Pulmonary biopsy, n (%) [*]											
No	1463 (89.32)	1501 (89.35)	1533 (88.1)	1708 (90.51)	1704 (90.64)	1935 (90.51)	2237 (91.61)	2429 (91.32)	2654 (91.58)	2957 (90.96)	20 121 (90.58)
Yes	175 (10.68)	179 (10.65)	207 (11.9)	179 (9.49)	176 (9.36)	203 (9.49)	205 (8.39)	231 (8.68)	244 (8.42)	294 (9.04)	2093 (9.42)
In-hospital mortality, n (%)											
No	1396 (85.23)	1415 (84.23)	1515 (87.07)	1612 (85.43)	1602 (85.21)	1849 (86.48)	2117 (86.69)	2268 (85.26)	2485 (85.75)	2805 (86.28)	19 064 (85.82)
Yes	242 (14.77)	265 (15.77)	225 (12.93)	275 (14.57)	278 (14.79)	289 (13.52)	325 (13.31)	392 (14.74)	413 (14.25)	446 (13.72)	3150 (14.18)
Length of stay, days [*]											
Mean (SD)	11.87 (11.18)	12.11 (11.77)	11.64 (11.7)	11.15 (10.56)	11.33 (12.54)	10.81 (11.81)	10.4 (9.59)	10.5 (10.64)	10.38 (12.31)	10.2 (11.12)	10.9 (11.34)
Cost in £ [*]											
Mean (SD)	4838.51 (5692.3)	5199.7 (7525.26)	5055.8 (6285.74)	4631.99 (4175.69)	5330.68 (5949.12)	5551.34 (6490.03)	4901.52 (6854.64)	5684.58 (10074.78)	5465.39 (9238.99)	5410.9 (9439.5)	5249.35 (7737.83)
Total [*]											
N	1638	1680	1740	1887	1880	2138	2442	2660	2898	3251	22 214
Incidence+	3.82	3.85	3.92	4.17	4.09	4.61	5.24	5.69	6.2	6.98	4.88

*p<0.05 for time trend.

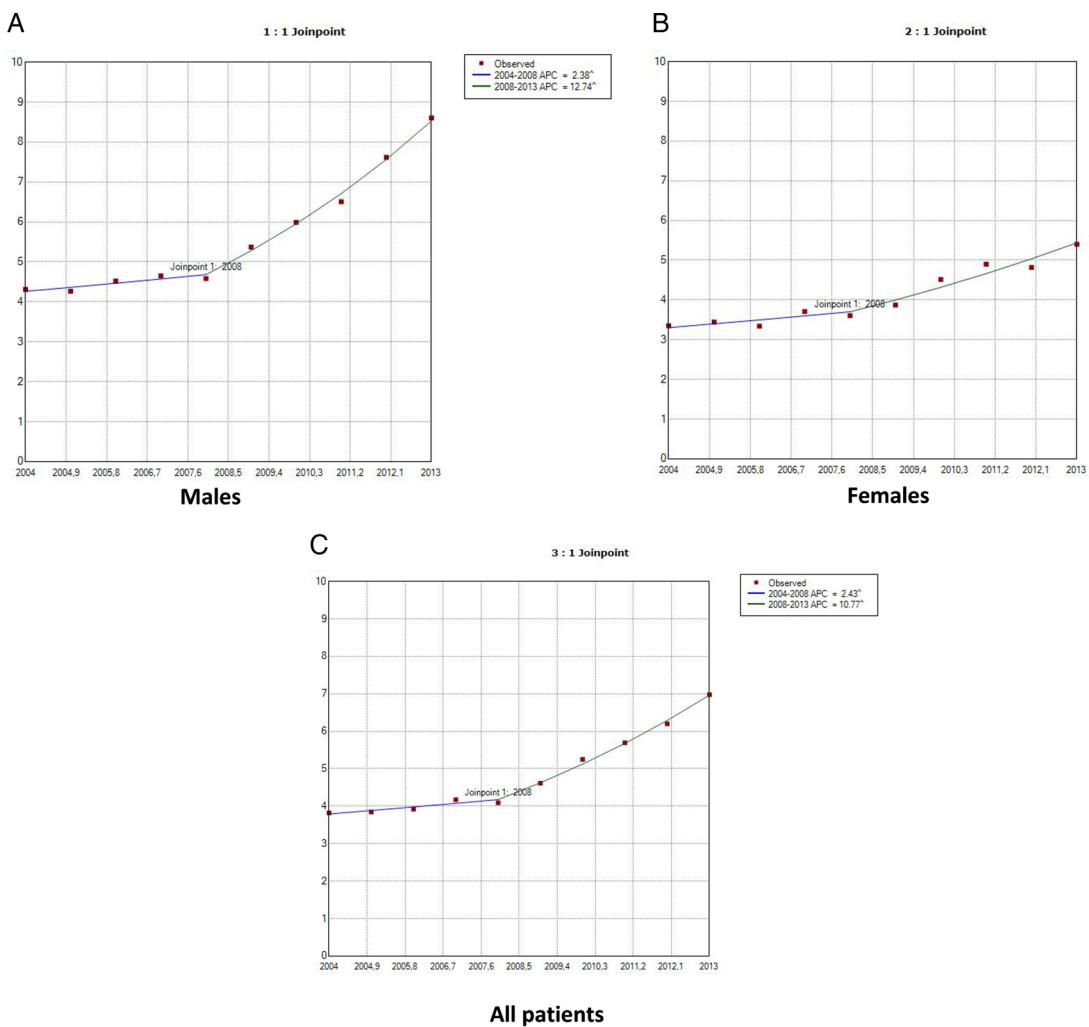


Figure 1 Joinpoint analysis of annual hospitalisations for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain, 2004–2013: men (A), women (B) and all patients (C). Accent: APC is significantly different from zero (two-side, $p<0.05$). APC, annual per cent change (based on rates that were sex-adjusted and aged-adjusted using Spanish National Statistics Institute Census projections) calculated using joinpoint regression analysis.

diabetes mellitus (7.3%). A higher prevalence of diabetes in patients with IPF has been reported by other authors.^{24 25} Hyldgaard *et al*²⁶ even showed that diabetes was associated with a statistically significant decrease in survival of IPF. The reason why diabetes is the most common secondary diagnosis could be the indiscriminate use of corticosteroids for treatment of this disease during the study period in Spain. The main therapeutic option in the early years was corticosteroids, even though it was known that their effectiveness was limited.^{1 27} The change in treatment recommendations for IPF (strong recommendations against corticosteroids at present, although this is a recommendation with very low-quality evidence)^{1 27} could reduce the likelihood of diabetes mellitus in patients with IPF in the coming years.

Consistent with international trends, we observed a decrease in LOHS in patients hospitalised with IPF from 2004 to 2013. This finding suggests that management of this disease improved in Spain during the study period. However, the decrease may be part of a general trend of

decreasing LOHS for various respiratory diseases²⁸ and with increased pressure for earlier discharge within healthcare services. This trend has also been observed in the UK and in the USA.^{29 30}

Despite the reduction in LOHS, we observed, as in other international studies, increased costs associated with hospital admission for IPF.²⁹ This increase could be explained by the increase in the cost of procedures over time and by the development of new specific treatments for this disease.³¹ However, a recent study in Spain shows that the cost associated with acute exacerbations represents almost 50% of total management costs for IPF. Therefore, the availability of new treatments that reduce the risk of acute exacerbations could reduce the costs associated with the disease.³² In any case we believe that these data will be useful in developing new approaches to healthcare and planning for the future cost of IPF inpatient care.

We found no significant differences in IHM due to IPF, in contrast with findings from previous studies on

Table 2 Most common primary diagnosis in patients discharged with a secondary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

Diagnosis	N	Per cent
Acute and chronic respiratory failure	1799	12.3
Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	1394	9.6
Acute respiratory failure	1106	7.6
Pneumonia, organism unspecified	940	6.4
Heart failure	747	5.1
Acute bronchitis and bronchiolitis	540	3.7
Obstructive chronic bronchitis with acute exacerbation	452	3.1
Bronchiectasis with acute exacerbation	214	1.5

Table 3 Most common secondary diagnoses for patients discharged with a primary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

Diagnosis	n	Per cent
Diabetes mellitus	556	7.3
Acute and chronic respiratory failure	463	6.1
Acute respiratory failure	426	5.6
Essential hypertension unspecified	403	5.3
Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	356	4.7
Chronic respiratory failure	272	3.6
Tobacco use disorder	245	3.2
Disorders of lipid metabolism	167	2.2

IPF-related mortality from the 1970s to the early 1990s in the USA, Canada, UK, Germany, Australia and New Zealand.^{33 34} In these studies, IPF-related mortality was higher in elderly patients and in men. In our study, mortality was also higher in elderly patients. In a recent study, Navaratnam *et al*⁸ analysed national mortality statistics in the UK to determine the underlying cause of death over a period of more than 40 years and found an annual increase of 5% in mortality after controlling for age and sex. However, the authors examined crude incidence and not the incidence of admitted patients. Again, mortality rates were higher in older age groups and in men. Our findings on mortality are difficult to explain, although they could be associated with differences in country-specific coding practices. It is also important to consider the role of home palliative care, which can determine the likelihood of dying in a non-hospital setting.³⁵

With regard to the treatment modalities used during hospitalisation, we found a significant increase in the use of non-invasive ventilation in patients hospitalised for IPF. Several studies have shown that the use of invasive mechanical ventilation to treat respiratory failure in IPF improves neither prognosis nor survival.^{36 37} This may be the reason why more patients receive non-invasive ventilation in intensive care units or other hospital departments.³⁸

Table 4 Multivariate analysis of trends in incidence and IHM of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2004 to 2013

IRR	Incidence	IHM
Gender		
Male	1	1
Female	0.68(0.66 to 0.70)	0.80(0.74 to 0.86)
Age groups (years)		
0–49	1	1
50–64	6.70 (6.24 to 7.18)	1.86 (1.41 to 2.45)
65–79	32.33 (30.32 to 34.37)	2.44 (1.88 to 3.17)
≥80	97.16 (90.98 to 103.76)	2.80 (2.15 to 3.65)
Charlson index		
0	1	1
1	0.96 (0.93 to 0.99)	1.17 (1.07 to 1.28)
≥2	0.74 (0.71 to 0.76)	1.29 (1.17 to 1.43)
Trend year	1.02 (1.01 to 103)	0.98 (0.97 to 0.99)

IHM, in-hospital mortality; IRR, incidence rate ratio.

As for diagnostic tests, we observed a significant decrease in the percentage of lung biopsies during the study period, although this trend may change in the next few years thanks to newly available antifibrotic treatments for IPF. International guidelines for the diagnosis and treatment of IPF require a lung biopsy if high-resolution CT does not confirm usual interstitial pneumonia.¹ Consequently, the number of lung biopsies is expected to increase in patients with IPF.

The main strengths of our study are its large sample size and standardised methodology, which were maintained throughout the study period. Nevertheless, our study is also subject to a series of limitations. First, the use of ICD-9-CM codes to identify patients hospitalised for IPF entails a certain degree of bias. The main concern of using disease codes in such analyses is the accuracy of the IPF diagnosis, because the diagnostic codes used to identify IPF in the administrative databases (the most common approach used in IPF epidemiology studies) have changed over time, as has the definition of the disease.^{39 40} Second, it is unknown whether the diagnoses were made by respiratory medicine specialists or whether they were based on multidisciplinary discussions in all cases. Third, studies such as ours, which was based on an administrative database, involve large populations, thus rendering re-evaluation of data more difficult—if not impossible—because of the need for access to a large data set, including histology of lung biopsies and original high-resolution CT scans. Therefore, the need for a complete search of all medical records would make the study too laborious and costly. Finally, IPF outcomes could be affected by treatment, a variable that we did not include in our study. Therefore, we cannot identify whether changes in therapy during the study period affected the results. Nevertheless, the CMBD database has the advantage that it is mandated by the National Public Health System, thus covering almost 100% of admissions in

Spain.¹⁵ In addition, the fact that Spain is a large country with a public health system that provides a complete range of medical services free of charge to the entire population means that patients come from a variety of socioeconomic categories, thus strengthening the external validity of our results.

In conclusion, we provide robust data indicating that, despite increases in the number of hospital admissions due to IPF over time, IHM and LOHS decreased, albeit with increasing healthcare costs. These results suggest that the management of IPF improved in Spain during the study period. New antifibrotic treatments seem to be a promising option for patients with this devastating disease.

Author affiliations

¹Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain

²Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Department of Health Sciences, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain

³Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain

Contributors JdM-D participated in the study concept, design, coordination, statistical analysis and drafting of the manuscript. FP-S, ALdA, RJ-G, IJ-T, VH-B, GS-M and LP-M participated in the study concept, design, statistical analysis and drafting of the manuscript. All authors have read and approved the final version.

Funding This study was partly funded by URJC-Banco Santander to the Grupo de Excelencia Investigadora ITPSE (grant number 30VCP1G103).

Competing interests None declared.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement Any investigator can apply for the databases filling the questionnaire available at http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estadMinisterio/SolicitudCMBDdocs/Formulario_Peticion_Datos_CMBD.pdf. All other relevant data are in the paper.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
- Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:277–84.
- Coultas DB, Hubbard R. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. In: Lynch JP. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. New York: Taylor & Francis, 2003:1–30.
- Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:191–7.
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103:1122–9.
- Xaubet A, Ancochea J, Morell F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:64–70.
- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980–5.
- Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011;66:462–7.
- Hylgaard C, Hilberg O, Muller A, et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014;108:793–9.
- Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study. *Chest* 2010;137:129–37.
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810–16.
- Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:773–9.
- Instituto Nacional de Gestión sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo: Conjunto Mínimo Básico de Datos, Hospitales del INSALUD. <http://www.ingensa.msc.es/estadEstudios/documPublica/pdf/CMBD-2004.pdf>
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Population estimates. <http://www.ine.es> (accessed 15 Jan 2015).
- Instituto Nacional de Salud. CMBD Insalud. Análisis de los GRDs. Año 2000. <http://www.ingesamsc.es/estadEstudios/documPublica/cmbd2000.htm> (accessed: 15 Jan 2015).
- Deyo RA, Cherkin DC, Cioł MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45:613–19.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335–51.
- Joinpoint Regression Program. Version 4.0.4. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research program, National Cancer Institute. 2013.
- Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566–72.
- Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan—a population-based study. *Respir Med* 2012;106:1566–74.
- Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2008;8:24.
- Von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003;97:428–35.
- Raimundo K, Chang E, Broder MS, et al. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2016;16:2.
- Enomoto T, Usuki J, Azuna A, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;123:2007–11.
- Garcia-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Perez-Padilla R, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med* 2010;104:305–9.
- Hylgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014;108:647–53.
- Richeldi L, Davies HR, Ferrera G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD002880.
- De Miguel Díez J, Jimenez-García R, Jimenez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44:942–50.
- Navaratnam V, Fogarty AW, Glendening R, et al. The increasing secondary care burden of idiopathic pulmonary fibrosis: hospital admission trends in England from 1998 to 2010. *Chest* 2013;143:1078–84.
- Fioret D, Mannino D, Roman J. In-hospital mortality and costs related to idiopathic pulmonary fibrosis between 1993 and 2008. *Chest* 2011;140:1038A.
- Collard HR, Chen SY, Yeh WS, et al. Health care utilization and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in U.S. Medicare beneficiaries aged 65 years and older. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:981–7.
- Morell F, Esser D, Lim J, et al. Treatment patterns, resource use and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain—results of a Delphi Panel. *BMC Pulm Med* 2016;16:7.
- Mannino DM, Etzel RA, Parish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1548–52.
- Hubbar R, Johnston I, Coultas DB, et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996;51:711–16.



35. Lindell KO, Liang Z, Hoffman LA, et al. Palliative care and location of death in decedents with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:423–9.
36. Stern JB, Mal H, Groussard O, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001;120:213–19.
37. Blivet S, Phili F, Sab JM, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:209–12.
38. Güngör G, Tatar D, Saltürk C, et al. Why do patients with interstitial lung diseases fail in the ICU? a 2-center cohort study. *Respir Care* 2013;58:525–31.
39. Caminati A, Madotto F, Cesana G, et al. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev* 2015;24:436–44.
40. Gjonbrataj J, Choi WI, Bahn YE, et al. Incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea based on the 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT statement. *Int J Tuber Lung Dis* 2015;19:742–6.

3.2. Proyecto 2: Estudio de las comorbilidades y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados por Fibrosis pulmonar idiopática en España durante 13 años consecutivos.

Artículo 2: Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, Sánchez-Muñoz G, Puente-Maestu L, de-Miguel-Díez J. *Comorbidities and risk of mortality among hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2002 to 2014*. *Respir Med*. 2018 May;138:137-143.
doi: 10.1016/j.rmed.2018.04.005. Epub 2018 Apr 11. PMID:29724386.

.....



Comorbidities and risk of mortality among hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2002 to 2014



Fernando Pedraza-Serrano^a, Rodrigo Jiménez-García^{b,*}, Ana López-de-Andrés^b, Valentín Hernández-Barrera^b, Jesús Esteban-Hernández^b, Gema Sánchez-Muñoz^a, Luis Puente-Maestu^a, Javier de-Miguel-Díez^a

^a Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain

^b Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, Alcorcón, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Idiopathic pulmonary fibrosis
Comorbidities
Charlson comorbidity index
Elixhauser comorbidity index
In-hospital mortality

ABSTRACT

Background: To describe and compare the comorbid conditions, the in-hospital mortality (IHM) and the length of hospital stay (LOHS) among idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients and non-IPF-matched patients hospitalized in Spain. We assess the performance of the Charlson Comorbidity Index[CCI] and the Elixhauser Comorbidity Index[ECI] to predict IHM in IPF and we identify the specific predictive factors of IHM in patients suffering IPF.

Methods: We identified patients with IPF hospitalized in years 2002, 2006, 2010 and 2014. Cases of IPF were matched with non-IPF controls by sex, age, province of residence and year. Data were collected from the Spanish National Hospital Discharge Database.

Results: We identified 10,285 hospitalizations with IPF, evidencing an increase in the number of IPF patients from 2002 to 2014. Overtime the prevalence of comorbidities included in the CCI significantly increased in patients with IPF, exception made of myocardial infarction and dementia. The prevalence of comorbidities included in the ECI, except paralysis and peptic ulcer disease excluding bleeding, increased significantly overtime. LOHS was longer among IPF patients than non-IPF controls and decreased significantly from 2002 to 2014. IHM was significantly higher in patients with IPF (adjustedOR 1.97; 95%CI 1.77–2.19). Area under the ROC curves showed that ECI model had a better performance to predict IHM than CCI.

Conclusions: The incidence of hospitalizations for IPF increased significantly from 2002 to 2014. We observed an increase overtime of most of the comorbidities included in CCI and ECI. LOHS and IHM were higher in patients with IPF than in non-IPF controls.

1. Background

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive interstitial lung disease of unknown cause, which corresponds to the radiological and/or histopathological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) [1]. It is a terrible disease with a variable and unpredictable natural history and it is characterized by progressive worsening of lung function and with significant impact on the health-related quality of life [2]. In addition, it carries a prognosis that is worse than many malignant diseases, being its median survival time of 2.5–5 years after diagnosis [2].

Patients with IPF are known to have an increased prevalence of comorbidities. Some of them are consequences of the disease itself, such

as pulmonary circulation disorders, more specifically pulmonary hypertension [3,4]. Others can be explained by common risk factors shared with other diseases like smoking for lung cancer [5,6], or chronic pulmonary diseases such as emphysema [7]. There are several comorbidities, especially gastroesophageal reflux disease, which are discussed as a potential cause of IPF [8]. Finally, some comorbid conditions, such as weight loss and fluid and electrolyte disorders, which are more difficult to explain [9]. In any case, many studies have confirmed a high prevalence of comorbidities in the IPF population [9,10]. Their presence may also be associated with a higher risk of acute exacerbations and mortality [9]. Therefore, the identification and treatment of comorbidities may have a clinically significant impact on their survival [7,11].

* Corresponding author.

E-mail address: rodrigo.jimenez@urjc.es (R. Jiménez-García).

The prevalence and severity of comorbidities will likely be further increased by prolongation of survival in IPF patients as a consequence of the use of the new anti-fibrotic medication [12]. There are two anti-fibrotic agents currently marketed in Spain, pirfenidone and nintedanib, which have shown to slow the rate of decline in forced vital capacity (FVC). In addition, current data suggest that pirfenidone might reduce mortality, whereas nintedanib appears to decrease acute exacerbations of IPF [13,14]. Since the side effects of the anti-fibrotic drugs, comorbid profile will be relevant in clinical decision. So, we have to adopt a global approach and consider all possible managing options, including the proactive identification and treatment of comorbidities.

In this study, we explored the factors associated with all-cause, in-hospital mortality during IPF related hospital admissions based on a nationally representative, administrative hospital discharge database.

In Spain the National Health System (SNS) is universal coverage-wise, funded from taxes and predominantly operates within the public sector. Provision is free of charge at the point of delivery with the exception of the pharmaceuticals prescribed to people aged under 65, which entail a 40% co-payment with some exceptions.

The main objectives of this study were: a) to describe and compare the comorbid conditions (using the Charlson Comorbidity Index [CCI] and the Elixhauser Comorbidity Index [ECI]) and the hospital outcomes (in-hospital mortality [IHM] and length of hospital stay [LOHS]) among patients hospitalized with IPF and age-sex matched non IPF sufferers; b) to assess the performance of the CCI and the ECI to predict IHM in patients with IPF; and c) to identify the specific predictive factors of IHM in patients with IPF.

2. Methods

We performed a retrospective, observational study using the Spanish National Hospital Discharge Database (*Conjunto Mínimo Básico de Datos*, CMBD), which is managed by the Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality (MHSSE) and compiles all public and private hospital data, which covers more than 98% of hospital admissions [15]. The CMBD includes patient variables (sex and date of birth), admission and discharge dates, up to 14 diagnoses at discharge and up to 20 procedures performed during the hospital stay. The International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) is used for coding in the CMBD.

We analyzed all data collected between January 1 and December 31 for years 2002, 2006, 2010 and 2014 for patients who were aged 40 and over. We stratified the database by IPF status: IPF patients (ICD-9-CM code 516.3 in any diagnostics position of the database) and non IPF controls.

The controls were extracted from the entire CMBD database for each year. Cases of IPF were matched with controls (1:1) by sex, age, province of residence and year; if more than one control was available for a case, they were selected randomly. Spain is divided in 51 provinces; each province depending on the population has one or several hospitals. In order to improve the matching we also matched by this variable.

We selected 1276 matched couples in 2002, 1687 in 2006, 2406 in 2010 and 4916 in 2014. The proportion of cases that could be matched was 99.3%.

We retrieved data about specific comorbidities included in the CCI and ECI as described by Quan et al. as coded in ICD-9-CM. Hospital outcome variables included LOHS and IHM, which was defined as the proportion of patients who died during the admission [16].

2.1. Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed. Variables were expressed as proportions, mean with standard deviation (SD) and median with interquartile range (IQR). We performed bivariate conditional logistic regression model to compare study variables between IPF patients and controls in the four year analyzed and over all study

period.

The changes from year 2002–2014 in the means and proportions of study variables were analyzed using ANOVA or Kruskal-Wallis tests for median and logistic regression or chi square test for proportions.

To assess the performance to predict IHM in patients with IPF we elaborate two models as follow: model 1) including all comorbidities included in the CCI [16]; and model 2) all comorbidities included in the ECI [16]. The discrimination capabilities of these models to distinguish patients who died from those who survive were analyzed using the area under the ROC curve (AUC). To compare AUC we used EPIDAT 4.2 software applying the methods described by Delong et al. [17].

To assess the effect of IPF on the IHM we performed multivariable conditional logistic regression analyses. To do so we used IPF “yes/no” as the dependent variable and those with significant results in the bivariate analysis and those considered relevant in other investigations as independent variables.

Finally, we built a multivariable logistic regression model, only among those suffering IPF, to identify which comorbid conditions included in the ECI (this index showed a better discrimination power than the CCI) were independent predictors of IHM.

To conduct the multivariable logistic regression models for IHM we performed the following steps. i) A univariate analysis of each variable was performed. ii) Variables for the multivariable analysis were selected by including all the variables that were significant in the univariate analysis and those we considered scientifically relevant according to the references reviewed. iii) Following the fit of the multivariable model, the importance of each variable included in the model was verified. This included examining the Wald statistic. iv) Once the model was obtained, we more closely evaluated the included variables (linearity). Finally, we checked for interactions in the model.

Estimates for variables were expressed as the odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals. Comorbid profile is also represented in an “IPF comorbidome”, analogous to the comorbidome initially developed by Divo et al. [18] for COPD patients and posteriorly adapted by Kreuter et al. [10] for IPF. It represents, in a single graph, the prevalence of a risk/protective factor and the magnitude of the risk/protective effect. The area of each circle is proportional to the prevalence of the comorbidity represented and the proximity to the center is the adjusted OR for IHM for that comorbidity. That means that a comorbidity represented by circle very close to the center increases a lot the risk of dying in the hospital. Furthermore, if the circle has a large diameter, it means that the comorbidity has a high prevalence in the population studied.

Matching and all statistical analyses were performed using Stata version 10.1 (Stata, College Station, Texas, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$ (2-tailed).

2.2. Ethical aspects

Data confidentiality was maintained at all times. Given the anonymous and mandatory nature of the dataset and in accordance with Spanish legislation it was not necessary to obtain informed consent or approval by an ethics committee.

3. Results

The total number of hospitalizations with a diagnosis of IPF analyzed was 10,285. The distribution according to year, age and sex for those with IPF and their matched controls is shown in Table 1. The number of IPF patients and matched controls rose from 1276 in 2002 to 4916 in 2014. IPF is more prevalent among men than among women (57.23% vs 42.77%; $p < 0.05$) and the mean age was 73.68 years (SD 11).

As can be seen in Table 2 overtime the prevalence of comorbidities included in the CCI significantly increased in patients with IPF, exception made of myocardial infarction, dementia, peptic ulcer disease,

Table 1

Demographic characteristics for patients hospitalized with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and age-sex matched non-IPF sufferers in Spain.

		IPF	Non-IPF	Total
Year	2002, n (%)	1276 (12.41)	1276 (12.41)	2552 (12.41)
	2006, n (%)	1687 (16.40)	1687 (16.40)	3374 (16.40)
	2010, n (%)	2406 (23.39)	2406 (23.39)	4812 (23.39)
	2014, n (%)	4916 (47.80)	4916 (47.80)	9832 (47.80)
	Total, n	10285	10285	20570
Sex	Men, n (%)	5886 (57.23)	5886 (57.23)	11772 (57.23)
	Women, n (%)	4399 (42.77)	4399 (42.77)	8798 (42.77)
Age, mean (SD)	73.68	73.68	73.68 (11.00)	
	(11.00)	(11.00)		
Age group, years	40–64, n (%)	1984 (19.29)	1984 (19.29)	3968 (19.29)
	65–79, n (%)	4940 (48.03)	4940 (48.03)	9880 (48.03)
	≥ 80, n (%)	3361 (32.68)	3361 (32.68)	6722 (32.68)

hemiplegia or paraplegia and moderate or severe liver disease. When all patients are analyzed we find that those suffering IPF had higher prevalence of congestive heart failure (18.04% vs 13.98%; $p < 0.01$), chronic pulmonary disease (33.8% vs 19.69%; $p < 0.01$) and rheumatoid disease (6.1% vs 1.74%; $p < 0.01$). However the proportion of IPF patient, hospitalized with comorbidities such as myocardial infarction, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, dementia, peptic ulcer disease, diabetes with complications, hemiplegia or paraplegia, any malignancy, moderate or severe liver disease and metastatic solid tumor was lower than for non-IPF controls.

LOHS was longer among IPF patients than non-IPF patients (median 8 days vs. 6 days, $p < 0.01$) and decreased significantly from 2002 to 2014. Over the four years analyzed the IHM was significantly higher in patients with IPF than in those without IPF (13.02% vs 7.76%, $p < 0.01$). The corresponding crude OR found was 1.81 (95%CI 1.65–1.99). In those with IPF, IHM did not change significantly over time with figures around 12–13%.

The prevalence of comorbidities included in the ECI (Table 3), except paralysis, peptic ulcer disease excluding bleeding, blood loss anemia and drug abuse, increased significantly overtime. When the prevalence of these comorbidities for the whole period are compared, we found higher values of congestive heart failure, valvular disease, pulmonary circulation disorders, chronic pulmonary disease, hypothyroidism, rheumatoid arthritis/collagen vascular diseases, deficiency anemia and depression in patients with IPF than non IPF controls. However we found lower values of cardiac arrhythmias, peripheral vascular disorders, hypertension (uncomplicated), paralysis and other neurological disorders, peptic ulcer disease excluding bleeding, lymphoma, cancer, blood loss anemia, alcohol abuse and psychoses in non-IPF patients.

After adjusting for possible confounders, using logistic conditional regression, we found that IPF patients had a 97% higher probability (OR 1.97%; 95%CI 1.77–2.19) of dying during the hospitalization than non-IPF matched controls.

Fig. 1 shows area under the ROC curve of the CCI model and the ECI model to predict the in-hospital mortality rate in patients with IPF in Spain. Compared with CCI model, ECI model showed a significantly better ($p = 0.032$) area under the ROC curve (80.69% [95%CI 78.74–82.62] vs 76.32% [95%CI 74.31–78.33]). This proofs that ECI has a better performance to predict IHM than CCI.

Table 4 shows the results of the logistic regression analysis to assess those factors associated to IHM in patients with IPF. Older age (OR 1.02; 95%CI 1.01–1.04) and male sex (OR 1.15; 95%CI 1.01–1.30) increase the risk of IHM in patients with IPF. Among IPF patients, IHM was significantly higher in those with cardiac arrhythmias, pulmonary circulation disorders, other neurological disorders, metastatic cancer, coagulopathy, weight loss and fluid and electrolyte disorders. However these patients have significantly lower mortality if they suffer valvular

disease (95%CI 0.62–0.94), chronic pulmonary disease (95%CI 0.55–0.76), diabetes complicated (95%CI 0.54–0.96), rheumatoid arthritis/collagen vascular (95%CI 0.47–0.82) and obesity (95%CI 0.47–0.85).

Supplementary data Fig. 2 includes an “IPF comorbidome”, where prevalence of each comorbidity and relevance for IHM (as adjusted OR from a logistic regression model) are represented simultaneously.

4. Discussion

In our study, we found a significant increase in the incidence of hospitalizations for IPF from 2002 to 2014, being more frequent in male and older adults, as previously described [19–28]. Although these findings may be due to a real increase in incidence, it can also be explained by the improvements in the diagnostic accuracy overtime [29]. Regarding comorbidities, we observed an increase overtime of most of the comorbidities included in CCI and ECI in patients with IPF. However, ECI had a better performance to predict IHM than CCI. EEC index had already shown to be better than the CCI in previous studies, both in COPD patients and in individuals with other diseases [30,31].

Regardless the index analyzed, we observed that cardiovascular disease was a frequent comorbidity in patients suffering IPF in our study. Hyldgaard et al. [32] in an study conducted between 2003 and 2009 in Denmark also reported this as the most frequent comorbidity in patients with IPF, but sample size was small (121 patients). More recently, Kreuter et al. [10] studied comorbidities in 272 patients with IPF diagnosed from 2004 until 2012 in Germany and described the existence of cardiovascular disease in 78% of them.

Patients with IPF in our study, in comparison with those without this disease, had higher prevalence of congestive heart failure, valvular disease and pulmonary circulation disorders, including pulmonary hypertension. By contrast, they had lower prevalence of myocardial infarction and cardiac arrhythmias. In the logistic regression analysis, we found that the presence of cardiac arrhythmias increased the probability of dying during hospitalization in patients with IPF, as well as the existence of pulmonary circulation disorders, while valvular disease did not.

Cardiovascular comorbidity among patients with IPF has also been analyzed in previous including arrhythmias, acute coronary syndrome or heart failure [32–34]. However, its influence on mortality was not completely clarified. In a study similar to ours, Collard et al. [33], reported that patients with IPF had higher risk of ischemic heart disease, heart failure and arrhythmias, specifically atrial fibrillation, compared to controls. Nevertheless, they described overall mortality, but not mortality related to these events. Hubbard et al. [34] also described an increased risk of acute coronary syndrome in people with IPF compared to that in general population, but they didn't analyze mortality. More recently, Hyldgaard et al. [32] studied the influence of comorbidities in survival of IPF patients from a Danish cohort. They observed that cardiovascular disease diagnosis during follow-up significantly increased mortality, but this did not happen when cardiovascular disease was already present at the time of IPF diagnosis.

Using both indexes, CCI and ECI, we observed that chronic pulmonary diseases were frequent in patients with IPF in our study and their prevalence increased overtime. According previous studies prevalence of emphysema ranges from 8% to 28% among patients with IPF [7,35]. Since Cottin et al. [36] described the new entity of emphysema-fibrosis in 2005, there has been considerable controversy about this disease. Nowadays, the evidence is unclear on whether pulmonary fibrosis combined with emphysema in IPF is a distinct clinical entity or whether emphysema in these cases is only a comorbid condition [37].

In our study, the presence of chronic pulmonary disease was a protective factor for IHM. This is in accordance with previous findings about median survival reported by Kurashima et al. [38]. IPF patients with usual interstitial pneumonia (UIP) and upper-lobe emphysema had

Table 2
Prevalence of comorbidities included in the Charlson Comorbidity Index and in-hospital outcomes in patients hospitalized with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and age and sex matched non IPF sufferers in Spain, according to year of study (2002, 2006, 2010 and 2014).

	2002						2006						2010						2014					
	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value			
Myocardial infarction, n (%)	54(4.23)	71(5.56)	0.114	66(3.91)	128(7.59)	< 0.01	69(2.87)	144(5.99)	< 0.01	153(3.11)	240(4.88)	< 0.01	342(3.33)	583(5.67)	< 0.01									
Congestive heart failure, n (%)*	172(13.48)	141(11.05)	0.056	222(13.16)	178(10.55)	0.018	440(18.29)	386(16.04)	0.033	1021(20.77)	733(14.91)	< 0.01	1855(18.04)	1438(13.98)	< 0.01									
Peripheral vascular disease, n (%)*	22(1.72)	70(5.49)	< 0.01	83(4.92)	84(4.98)	0.938	140(5.82)	150(6.23)	0.543	262(5.33)	306(6.22)	0.053	507(4.93)	610(5.93)	0.001									
Cerebrovascular disease, n (%)*	30(2.35)	93(7.29)	< 0.01	70(4.15)	142(8.42)	< 0.01	88(3.66)	244(10.14)	< 0.01	254(5.17)	428(8.71)	< 0.01	442(4.43)	907(8.82)	< 0.01									
Dementia, n (%)	19(1.49)	46(3.61)	0.001	26(1.54)	57(3.38)	0.001	50(2.08)	106(4.41)	< 0.01	104(2.12)	188(3.82)	< 0.01	199(1.93)	397(3.86)	< 0.01									
Chronic pulmonary disease, n (%)*	295(23.12)	218(17.08)	< 0.01	459(27.21)	316(18.73)	< 0.01	869(36.12)	504(20.95)	< 0.01	1853(37.69)	987(20.08)	< 0.01	3476(33.8)	2025(19.69)	< 0.01									
Rheumatoid disease, n (%)*	53(4.15)	8(0.63)	< 0.01	101(5.99)	25(1.48)	< 0.01	142(5.9)	40(1.66)	< 0.01	331(6.73)	106(2.16)	< 0.01	627(6.1)	179(1.74)	< 0.01									
Peptic ulcer disease, n (%)	11(0.86)	29(2.27)	0.05	14(0.83)	35(2.07)	0.004	11(0.46)	36(1.5)	< 0.01	27(0.55)	45(0.92)	0.036	63(0.61)	145(1.41)	< 0.01									
Mild liver disease, n (%)*	34(2.66)	35(2.74)	0.902	49(2.9)	51(3.02)	0.838	99(4.11)	87(3.62)	0.358	245(4.98)	200(4.07)	0.05	427(4.15)	373(3.63)	0.06									
Diabetes, n (%)*	230(18.03)	206(16.14)	0.201	345(20.45)	337(19.98)	0.734	557(23.15)	627(26.06)	0.021	1170(23.8)	1072(21.81)	0.019	2302(22.38)	2242(21.8)	0.314									
Diabetes with complications, n (%)*	11(0.86)	29(2.27)	0.006	11(0.65)	38(2.25)	< 0.01	54(2.24)	69(2.87)	0.177	84(1.71)	135(2.75)	0.001	160(1.56)	271(2.63)	< 0.01									
Hemiplegia or paraplegia, n (%)	2(0.16)	13(1.02)	0.014	8(0.47)	23(1.36)	0.01	11(0.46)	29(1.21)	0.005	25(0.51)	69(1.4)	< 0.01	46(0.45)	134(1.3)	< 0.01									
Renal disease, n (%)*	44(3.45)	66(5.17)	0.034	80(4.74)	130(7.71)	< 0.01	293(12.18)	245(10.18)	0.027	617(12.55)	589(11.98)	0.38	106(9.78)	1058(10.29)	0.22									
Any malignancy, n (%)*	57(4.47)	122(9.56)	< 0.01	72(4.27)	204(12.09)	< 0.01	147(6.11)	267(11.1)	< 0.01	344(7)	601(12.23)	< 0.01	620(6.03)	1194(11.61)	< 0.01									
Moderate or severe liver disease, n (%)	8(0.63)	14(1.1)	0.207	20(1.19)	25(1.48)	0.457	27(1.12)	41(1.7)	0.092	42(0.85)	84(1.71)	< 0.01	97(0.94)	164(1.59)	< 0.01									
Metastatic solid tumor, n (%)*	25(1.96)	69(5.41)	< 0.01	30(1.78)	96(5.69)	< 0.01	60(2.49)	132(5.49)	< 0.01	141(2.87)	345(7.02)	< 0.01	256(2.49)	642(6.24)	< 0.01									
AIDS/HIV, n (%)*	1(0.08)	1(0.08)	0.00	3(0.18)	5(0.21)	0.215	2(0.08)	22(0.45)	0.215	632(12.86)	374(7.61)	< 0.01	1339(13.02)	798(7.76)	0.127									
In-hospital mortality, n (%)	162(12.7)	92(7.21)	< 0.01	221(13.1)	123(7.29)	< 0.01	324(13.47)	209(8.69)	< 0.01	632(12.86)	374(7.61)	< 0.01	1339(13.02)	798(7.76)	< 0.01									
Length of stay, median (IQR)*	8(5–13)	7(3–11.5)	< 0.01	9(5–14)	7(3–12)	< 0.01	8(4–13)	7(3–11)	< 0.01	7(4–13)	6(3–10)	< 0.01	8(4–13)	6(3–11)	< 0.01									

* p trend from 2002 to 2014 for patients hospitalized with IPF.

Table 3
Prevalence of comorbidities included in the Elixhauser Comorbidity Index in patients hospitalized with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and age and sex matched non IPF sufferers in Spain, according to year of study (2002, 2006, 2010 and 2014).

	2002						2006						2010						2014						All					
	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value	IPF	Non-IPF	p-value			
Congestive heart failure, n (%)*	172(13.48)	141(11.05)	0.056	222(13.16)	178(10.55)	0.018	440(18.29)	386(16.04)	0.033	1021(20.77)	733(14.91)	< 0.01	1855(18.04)	1438(13.98)	< 0.01	2109(20.51)	2318(22.54)	< 0.01	2109(20.51)	2318(22.54)	< 0.01	2109(20.51)	2318(22.54)	< 0.01	2109(20.51)	2318(22.54)	< 0.01			
Cardiac arrhythmias, n (%)*	183(14.34)	240(18.81)	0.002	288(17.07)	331(19.62)	0.052	495(20.57)	562(23.36)	0.019	1143(23.25)	1185(24.1)	0.308	2109(20.51)	2318(22.54)	< 0.01	909(8.84)	909(8.84)	0.004	909(8.84)	909(8.84)	0.004	909(8.84)	909(8.84)	0.004						
Valvular disease, n (%)*	84(6.58)	77(6.03)	0.563	120(7.11)	106(6.28)	0.332	230(9.56)	228(9.48)	0.922	594(12.08)	498(10.13)	0.002	1028(10)	1028(10)	< 0.01	1537(14.94)	1355(4.23)	< 0.01	1537(14.94)	1355(4.23)	< 0.01	1537(14.94)	1355(4.23)	< 0.01						
Pulmonary circulation disorders, n (%)*	150(11.76)	27(2.12)	< 0.01	217(12.86)	60(3.56)	< 0.01	411(17.08)	115(4.78)	< 0.01	759(15.44)	233(4.74)	< 0.01	262(5.33)	306(6.22)	0.543	150(6.23)	507(4.93)	610(5.93)	150(6.23)	507(4.93)	610(5.93)	150(6.23)	507(4.93)	610(5.93)	0.001					
Peripheral vascular disorders, n (%)*	22(1.72)	70(5.49)	< 0.01	83(4.92)	84(4.98)	0.938	140(5.82)	150(6.23)	0.543	763(31.71)	1029(42.77)	< 0.01	1886(38.36)	2102(42.76)	< 0.01	3421(33.26)	4084(39.71)	< 0.01	3421(33.26)	4084(39.71)	< 0.01	3421(33.26)	4084(39.71)	< 0.01						
Hypertension, uncomplicated, n (%)*	257(20.14)	355(27.82)	< 0.01	515(30.53)	598(35.45)	0.002	763(31.71)	1029(42.77)	< 0.01	1886(38.36)	2102(42.76)	< 0.01	3421(33.26)	4084(39.71)	< 0.01	3421(33.26)	4084(39.71)	< 0.01	3421(33.26)	4084(39.71)	< 0.01	3421(33.26)	4084(39.71)	< 0.01						
Hypertension, complicated, n (%)*	51(4)	65(5.39)	0.171	127(7.53)	119(7.05)	0.595	324(13.47)	270(11.22)	0.015	658(13.38)	666(13.55)	0.81	1160(11.28)	1120(10.89)	0.362	1160(11.28)	1120(10.89)	0.362	1160(11.28)	1120(10.89)	0.362	1160(11.28)	1120(10.89)	0.362						
Paralysis, n (%)	20(1.6)	13(0.92)	0.014	8(0.47)	23(1.36)	0.01	11(0.46)	29(1.21)	0.005	25(0.51)	69(1.4)	< 0.01	46(0.45)	134(0.3)	< 0.01	134(0.3)	134(0.3)	< 0.01	134(0.3)	134(0.3)	< 0.01	134(0.3)	134(0.3)	< 0.01						
Other neurological disorders, n (%)*	23(1.8)	49(3.84)	0.002	38(2.25)	58(3.44)	0.043	88(3.66)	135(5.61)	0.001	162(3.3)	258(5.25)	< 0.01	311(3.02)	500(4.86)	< 0.01	311(3.02)	500(4.86)	< 0.01	311(3.02)	500(4.86)	< 0.01	311(3.02)	500(4.86)	< 0.01						
Chronic pulmonary disease, n (%)*	295(23.12)	218(17.08)	< 0.01	459(27.21)	316(18.73)	< 0.01	869(36.12)	504(20.95)	< 0.01	1853(37.69)	987(20.08)	< 0.01	3476(33.8)	2025(19.69)	< 0.01	3476(33.8)	2025(19.69)	< 0.01	3476(33.8)	2025(19.69)	< 0.01	3476(33.8)	2025(19.69)	< 0.01						
Diabetes, uncomplicated, n (%)*	192(15.05)	0.406	303(17.96)	315(18.67)	0.597	47(19.41)	58(24.4)	< 0.01	996(26.26)	978(19.89)	< 0.01	1973(19.18)	1973(19.18)	0.651	1973(19.18)	1973(19.18)	0.651	1973(19.18)	1973(19.18)	0.651	1973(19.18)	1973(19.18)	0.651							
Diabetes, complicated, n (%)*	34(2.66)	44(3.45)	0.246	54(3.12)	61(3.62)	0.507	147(6.11)	116(4.82)	0.053	264(5.37)	234(4.76)	0.163	499(4.85)	455(4.42)	0.143	499(4.85)	455(4.42)	0.143	499(4.85)	455(4.42)	0.143	499(4.85)	455(4.42)	0.143						
Hypothyroidism, n (%)*	23(1.8)	22(1.72)	0.882	65(3.85)	38(2.25)	0.008	113(4.7)	112(4.66)	0.946	365(7.42)	265(5.39)	< 0.01	566(5.55)	437(4.25)	< 0.01	566(5.55)	437(4.25)	< 0.01	566(5.55)	437(4.25)	< 0.01	566(5.55)	437(4.25)	< 0.01						
Renal failure, n (%)*	43(3.37)	66(5.17)	0.026	79(4.68)	129(7.65)	< 0.01	290(12.05)	244(10.14)	0.034	584(11.88)	616(12.53)	0.315	996(9.68)	1095(10.26)	0.163	996(9.68)	1095(10.26)	0.163	996(9.68)	1095(10.26)	0.163	996(9.68)	1095(10.26)	0.163						
Liver disease, n (%)*	42(3.29)	49(3.84)	0.459	69(4.09)	76(4.51)	0.556	126(5.24)	128(5.32)	0.894	284(5.78)	284(5.78)	0.898	537(5.22)	537(5.22)	0.681	537(5.22)	537(5.22)	0.681	537(5.22)	537(5.22)	0.681	537(5.22)	537(5.22)	0.681						
Peptic ulcer disease excluding bleeding, n (%)	10(0.78)	17(1.33)	0.183	11(0.65)	19(1.13)	0.149	10(0.42)	26(1.08)	0.007	20(0.41)	29(0.59)	0.201	51(0.5)	51(0.5)	0.001	51(0.5)	51(0.5)	0.001	51(0.5)	51(0.5)	0.001	51(0.5)	51(0.5)	0.001						
AIDS/HIV, n (%)*	10(0.8)	10(0.8)	0(0)	5(0.21)	20(0.8)	0.215	22(0.45)	22(0.45)	0.215	55(1.65)	81(1.65)	0.027	80(0.78)	140(1.36)	< 0.01	140(1.36)	140(1.36)	< 0.01	140(1.36)	140(1.36)	< 0.01	140(1.36)	140(1.36)	< 0.01						
Lymphoma, n (%)*	6(0.47)	8(0.63)	0.594	7(0.41)	19(1.13)	0.024	12(0.5)	32(1.33)	0.003	55(1.33)	81(1.65)	0.027	80(0.78)	140(1.36)	< 0.01	140(1.36)	140(1.36)	< 0.01	140(1.36)	140(1.36)	< 0.01	140(1.36)	140(1.36)	< 0.01						
Metastatic cancer, n (%)*	25(1.96)	69(5.41)	< 0.01	30(1.78)	96(5.69)	< 0.01	60(2.49)	132(5.49)	< 0.01	141(2.87)	345(7.02)	< 0.01	256(6.24)	642(6.24)	< 0.01	642(6.24)	642(6.24)	< 0.01	642(6.24)	642(6.24)	< 0.01	642(6.24)	642(6.24)	< 0.01						
Solid tumor without metastasis, n (%)*	53(4.15)	166(13.01)	< 0.01	87(5.16)	244(14.46)	< 0.01	179(7.44)	340(14.13)	< 0.01	365(7.42)	771(15.68)	< 0.01	684(6.65)	1521(14.79)	< 0.01	1521(14.79)	1521(14.79)	< 0.01	1521(14.79)	1521(14.79)	< 0.01	1521(14.79)	1521(14.79)	< 0.01						
Rheumatoid arthritis/collagen vascular diseases, n (%)*	61(4.78)	16(1.25)	< 0.01	115(6.82)	31(1.84)	< 0.01	168(6.98)	44(1.83)	< 0.01	376(7.65)	127(2.58)	< 0.01	720(7)	218(2.12)	< 0.01	218(2.12)	218(2.12)	< 0.01	218(2.12)	218(2.12)	< 0.01	218(2.12)	218(2.12)	< 0.01						
Cogulopathy, n (%)*	13(1.02)	11(0.86)	0.683	11(0.65)	18(1.07)	0.198	40(1.66)	33(1.37)	0.047	107(2.18)	82(1.67)	0.064	171(1.66)	144(1.4)	0.123	144(1.4)	144(1.4)	0.123	144(1.4)	144(1.4)	0.123	144(1.4)	144(1.4)	0.123						
Obesity, n (%)*	37(2.9)	40(3.13)	0.726	86(5.1)	96(5.69)	0.446	155(6.44)	175(7.27)	0.241	341(6.94)	341(6.94)	0.171	654(6.36)	654(6.36)	0.954	654(6.36)	654(6.36)	0.954	654(6.36)	654(6.36)	0.954	654(6.36)	654(6.36)	0.954						
Weight loss, n (%)*	13(1.02)	50(3.39)	0.069	24(1.42)	19(1.13)	0.436	49(2.04)	45(1.87)	0.67	140(2.85)	121(2.46)	0.231	226(2.2)	190(1.85)	0.073	190(1.85)	190(1.85)	0.073	190(1.85)	190(1.85)	0.073	190(1.85)	190(1.85)	0.073						
Fluid and electrolyte disorders, n (%)*	17(1.33)	28(2.19)	0.105	47(2.79)	50(2.96)	0.753	120(4.99)	118(4.9)	0.894	351(7.14)	335(6.81)	0.526	535(5.2)	531(5.16)	0.899	531(5.16)	531(5.16)	0.899	531(5.16)	531(5.16)	0.899	531(5.16)	531(5.16)	0.899						
Blood loss anemia, n (%)*	3(0.24)	15(1.18)	0.011	11(0.65)	18(1.07)	0.198	9(0.37)	23(0.96)	0.017	31(0.63)	53(1.08)	0.016	540(0.53)	109(1.06)	< 0.01	109(1.06)	109(1.06)	< 0.01	109(1.06)	109(1.06)	< 0.01	109(1.06)	109(1.06)	< 0.01						
Deficiency anemia, n (%)*	25(1.96)	21(1.65)	0.547	41(2.43)	34(2.02)	0.4	101(4.2)	99(4.2)	0.99	242(4.92)	195(3.97)	0.02	409(3.98)	351(3.41)	0.03	351(3.41)	351(3.41)	0.03	351(3.41)	351(3.41)	0.03	351(3.41)	351(3.41)	0.03						
Alcohol abuse, n (%)*	17(1.33)	43(3.37)	0.001	62(3.68)	67(3.97)	0.641	103(4.28)	126(5.24)	0.109	205(4.17)	262(5.33)	0.006	387(3.76)	498(4.84)	< 0.01	498(4.84)	498(4.84)	< 0.01	498(4.84)	498(4.84)	< 0.01	498(4.84)	498(4.84)	< 0.01						
Drug abuse, n (%)	1(0.08)	20(1.06)	0.571	9(0.53)	30(1.18)	0.08	18(0.75)	50(2.21)	0.009	24(0.49)	27(0.55)	0.662	52(0.51)	37(0.36)	0.098	37(0.36)	37(0.36)	0.098	37(0.36)	37(0.36)	0.098	37(0.36)	37(0.36)	0.098						
Psychoses, n (%)*	20(1.6)	10(0.78)	0.038	13(0.77)	12(0.71)	0.842	6(0.25)	32(1.33)	< 0.01	35(0.71)	44(1.83)	< 0.01	56(0.54)	44(0.9)	0.312	56(0.54)	56(0.54)	0.001	56(0.54)	56(0.54)	0.001	56(0.54)	56(0.54)	0.001						
Depression, n (%)*	68(5.33)	41(3.21)	0.009	138(8.18)	73(4.33)	< 0.01	181(7.52)	143(5.94)	0.03	409(8.32)	341(6.94)	0.009	796(7.74)	598(5.81)	< 0.01	598(5.81)	598(5.81)	< 0.01	598(5.81)	598(5.81)	< 0.01	598(5.81)	598(5.81)	< 0.01						

*p trend from 2002 to 2014 for patients hospitalized with IPF.

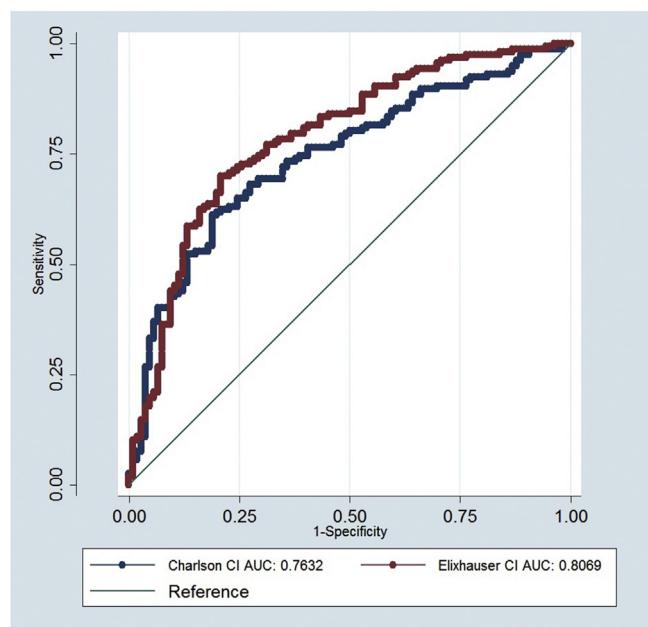


Fig. 1. Area under the ROC curve of the Charlson Comorbidity Index (CCI) model and the Elixhauser Comorbidity Index (ECI) model in predicting the in-hospital mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Spain.

Table 4

Logistic regression analysis to assess comorbid conditions included in the ECI associated to in-hospital mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Spain, 2002–2014.

	OR (95%CI)
Age	1.02(1.01–1.04)
Male	1.15(1.01–1.30)
Year	0.99(0.97–1.01)
Conditions included in Elixhauser Comorbidity Index	
Cardiac arrhythmias	1.26(1.09–1.46)
Valvular disease	0.77(0.62–0.94)
Pulmonary circulation disorders	1.45(1.19–1.77)
Other neurological disorders	1.76(1.32–2.34)
Chronic pulmonary disease	0.65(0.55–0.76)
Diabetes, complicated	0.72(0.54–0.96)
Metastatic cancer	2.83(2.11–3.80)
Rheumatoid arthritis/collagen vascular	0.62(0.47–0.82)
Coagulopathy	2.18(1.53–3.12)
Obesity	0.63(0.47–0.85)
Weight loss	1.57(1.12–2.19)
Fluid and electrolyte disorders	2.21(1.79–2.73)

poorer prognosis than those in the UIP/emphysema group (median survival 7.5 years in the UIP group vs. 8.5 years in the UIP/emphysema group), but samples size was small (221 patients). In contrast Sato et al. [39] have recently published a retrospective study with only 86 patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP), including UIP and non-specific interstitial pneumonia, and they have shown that the presence of emphysema does not affect mortality in IIP patients. However, when they focused on IPF patients, the presence of emphysema had a significant impact on mortality. The differences found between different studies may be due to the development of pulmonary hypertension in this entity, as Mejía et al. [7] showed in their investigation. These authors analyzed a cohort of 110 patients with IPF and they found that patients with emphysema (28%) exhibited higher mortality compared with those without emphysema, possibly in relation to the development of pulmonary hypertension.

As it has been detected in other pulmonary diseases [40,41], obesity was associated with a better survival in patients with IPF in our study.

There are few clinical studies evaluating body weight changes in patients with this disease. Alakhras et al. [42] evaluated a cohort of 197 patients with IPF and they found that the group with the highest body mass index ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) had a significantly higher survival than two groups with lower body mass index. In a recent study, Kishaba et al. [43] tried to develop a useful staging method for IPF patients based on loss of body mass index, in addition to loss in the percentage of FVC and respiratory related hospitalizations. The loss of body mass index was one of the strongest predictors of mortality in patients with IPF. On the other hand, both obesity and body weight loss have a positive relationship with poor prognosis in IPF patients candidates for lung transplantation [44].

Other comorbidities have been less analyzed in patients with IPF. For example, little or no information has been provided about neurological disorders, liver disease, renal failure, fluid and electrolyte disorders or coagulopathy in previous studies. Our investigation can help in this sense, since it takes into account a large number of comorbidities that could affect to patients with IPF. This may be important in clinical practice, as comorbidities may interfere with the administration of anti-fibrotic agents, due to their possible contraindications and side effects. In this way, some authors as Kreuter et al. [10] have recently highlighted the need for new studies that assess other potential comorbidities in IPF.

Comorbidities may influence the LOHS. In our study, LOHS was longer among patients with IPF than in those without this disease but decreased significantly overtime, as previously described [45,46]. This has occurred despite the increase in comorbidity, which indicates that the overall management of IPF has improved overtime.

The main strengths of our study are its large sample size and standardized methodology, which was maintained throughout the study period. Nevertheless, our study is also subject to a series of limitations. We selected subjects age 40 or over because of the low prevalence of IPF under this age [1,9]. A potential source of bias comes from use of ICD-9-CM diagnosis codes to identify IPF. The main concern of using disease codes in such analyses is the accuracy of the IPF diagnosis and possible changes in the coding practices overtime. However, discharge databases have been used by other authors to assess outcomes in hospitalized patients with IPF [29,33,46]. On the other hand, outcomes were limited to the variables coded, which do not include relevant data, such as the severity, duration or treatment of the IPF, among others. Despite these limitations, our dataset has the advantage of being mandated by the National Public Health System, it includes almost 100% of admissions in Spain and it is periodically audited. In addition, it has proven to be useful for health research [47].

5. Conclusions

The incidence of hospitalizations for IPF increased significantly in Spain from 2002 to 2014. We also observed an increase overtime of most of the comorbidities included in CCI and ECI in these patients. However, ECI had a better performance to predict IHM than CCI. LOHS and IHM were higher in patients with IPF than in those without this disease. The increasing use of new antifibrotic agents could help to mitigate the effects of this devastating disease.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was funded by the Grupo de Excelencia Investigadora URJC-Banco Santander No. 30VCPGI03: Investigación traslacional en el proceso de salud—enfermedad (ITPSE).

List of abbreviations

CCI	Charlson Comorbidity Index
CMBD	Spanish National Hospital Discharge Database
ECI	Elixhauser Comorbidity Index
FVC	Forced vital capacity
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification
IHM	In-hospital mortality
IP	Idiopathic interstitial pneumonia
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
IQR	Interquartile range
LOHS	Length of hospital stay
MHSSE	Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality
OR	Odds ratios
SD	Standard deviation
UIP	Usual interstitial pneumonia

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.04.005>.

References

- [1] G. Raghu, H.R. Collard, J.J. Egan, 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.* 183 (2011) 788–824.
- [2] B. Ley, H.R. Collard, T.E. King Jr., Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (2011) 431–440.
- [3] C.J. Lettieri, S.D. Nathan, S.D. Barnett, S. Ahmad, A.F. Shorr, Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 129 (2006) 746–752.
- [4] N.M. Patel, D.J. Lederer, A.C. Borczuk, S.M. Kawut, Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 132 (2007) 998–1006.
- [5] M. Kreuter, S. Ehlers-Tenenbaum, M. Schaf, et al., Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias, *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 31 (2015) 266–274.
- [6] S. Tomasetti, C. Gurioli, J.H. Ryu, et al., The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 147 (2015) 157–164.
- [7] M. Mejía, G. Carrillo, J. Rojas-Serrano, et al., Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension, *Chest* 136 (2009) 10–15.
- [8] J.S. Lee, H.R. Collard, K.J. Anstrom, et al., Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials, *Lancet Respir Med* 1 (2013) 369–376.
- [9] G. Raghu, V.C. Amato, J. Behr, S. Stowasser, Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review, *Eur. Respir. J.* 46 (2015) 1113–1130.
- [10] M. Kreuter, S. Ehlers-Tenenbaum, K. Palmowski, et al., Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *PLoS One* 11 (2016) e0151425.
- [11] S.D. Nathan, S.D. Basabraj, C. Reichner, et al., Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis, *Respir. Med.* 140 (2010) 1035–1041.
- [12] T.E. King Jr., W.Z. Bradford, S. Castro-Bernardini, et al., A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) 2083–2092.
- [13] L. Richeldi, V. Cottin, R.M. du Bois, et al., Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials, *Respir. Med.* 113 (2016) 74–79.
- [14] W.J. Canestaro, S.H. Forrester, G. Raghu, L. Ho, B.E. Devine, Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review and network meta-analysis, *Chest* 149 (2016) 756–766.
- [15] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Available from: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>. Accessed 15 February 2017.
- [16] H. Quan, V. Sundararajan, P. Halfon, et al., Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data, *Med. Care* 43 (2005) 1130–1139.
- [17] E.R. DeLong, D.M. DeLong, D.L. Clarke-Pearson, Comparing the areas under two or more correlated receiver operating curves: a nonparametric approach, *Biometrics* 44 (1988) 837–845.
- [18] M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres, et al., BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186 (2012) 155–161.
- [19] C. Hyldgaard, O. Hilberg, A. Muller, E. Bendstrup, A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark, *Respir. Med.* 108 (2014) 793–799.
- [20] A. Karakatsani, D. Papakosta, A. Rapti, et al., Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece, *Respir. Med.* 103 (2009) 1122–1129.
- [21] N. Agabiti, M.A. Porretta, L. Bauleo, et al., Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy, *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 31 (2014) 191–197.
- [22] J. Grifbin, R.B. Hubbard, I. Le Jeune, et al., Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK, *Thorax* 61 (2006) 980–985.
- [23] V. Navaratnam, K.M. Fleming, J. West, et al., The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK, *Thorax* 66 (2011) 462–467.
- [24] A.L. Olson, J.J. Swigris, D.C. Lezotte, J.M. Norris, C.G. Wilson, K.K. Brown, Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176 (2007) 277–284.
- [25] G. Raghu, S.Y. Chen, W.S. Yeh, et al., Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, *2001–11*, *Lancet Respir. Med.* 2 (2014) 566–572.
- [26] C.C. Lai, C.Y. Wang, H.M. Lu, et al., Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan—a population-based study, *Respir. Med.* 106 (2012) 1566–1574.
- [27] E.R. Fernández Pérez, C.E. Daniels, D.R. Schroeder, et al., Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study, *Chest* 137 (2010) 129–137.
- [28] G. Raghu, D. Weycker, J. Edelsberg, W.Z. Bradford, G. Oster, Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174 (2006) 810–816.
- [29] F. Pedraza-Serrano, A. López de Andrés, R. Jiménez-García, et al., Retrospective observational study of trends in hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain (2004–2013) using administrative data, *BMJ Open* 7 (2017) e013156.
- [30] A. López de Andrés, V. Hernandez-Barrera, R. Lopez, et al., Predictors of in-hospital mortality following major lower extremity amputations in type 2 diabetic patients using artificial neural networks, *BMC Med. Res. Meth.* 16 (2016) 160.
- [31] P.C. Austin, M.B. Stanbrook, G.M. Anderson, A. Newman, A.S. Gershon, Comparative ability of comorbidity classification methods for administrative data to predict outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Ann. Epidemiol.* 22 (2012) 881–887.
- [32] C. Hyldgaard, O. Hilberg, E. Bendstrup, How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Med.* 108 (2014) 647–653.
- [33] H.R. Collard, A.J. Ward, S. Lanes, D. Courtney Hayflinger, D.M. Rosenberg, E. Hunsche, Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis, *J. Med. Econ.* 15 (2012) 829–833.
- [34] R.B. Hubbard, C. Smith, I. Le Jeune, J. Gribbin, A.W. Fogarty, The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 178 (2008) 1257–1261.
- [35] C.J. Ryerson, T. Hartman, B.M. Elcker, et al., Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 144 (2013) 234–240.
- [36] V.I. Cottin, H. Nunes, P.Y. Brillet, et al., Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity, *Eur. Respir. J.* 26 (2005) 586–593.
- [37] A. Suzuki, Y. Kondoh, The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis, *Respir. Invest.* 55 (2017) 94–103.
- [38] K. Kurashima, N. Takayanagi, N. Tsuchiya, et al., The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *Respirology* 15 (2010) 843–848.
- [39] S. Sato, Y. Tanino, K. Misa, et al., Identification of clinical phenotypes in idiopathic interstitial pneumonia with pulmonary emphysema, *Intern. Med.* 55 (2016) 1529–1535.
- [40] B.R. Celli, C.G. Cote, J.M. Marin, et al., The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 1005–1012.
- [41] N.J.M. Cano, C. Pichard, H. Roth, et al., C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure, *Chest* 126 (2004) 540–546.
- [42] M. Alakhlas, P.A. Decker, H.F. Nadrous, M. Collazzo-Clavell, J.H. Ryu, Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary disease, *Chest* 131 (2007) 1448–1453.
- [43] T. Kishaba, H. Nagano, Y. Nei, S. Yamashiro, Body mass index-percent forced vital capacity respiratory-hospitalization: new staging for idiopathic pulmonary fibrosis patients, *J. Thorac. Dis.* 8 (2016) 3596–3604.
- [44] C.J. Gries, S. Bhadriraju, J.D. Edelman, C.H. Goss, G. Raghu, M.S. Mulligan, Obese patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a higher 90-day mortality risk with bilateral lung transplantation, *J. Heart Lung Transplant.* 34 (2015) 241–246.
- [45] V. Navaratnam, A.W. Fogarty, R. Glendening, T. McKeever, R.B. Hubbard, The increasing secondary care burden of idiopathic pulmonary fibrosis: hospital admission trends in England from 1998 to 2010, *Chest* 143 (2013) 1078–1084.
- [46] D. Fioret, D. Mannino, J. Roman, In-hospital mortality and costs related to idiopathic pulmonary fibrosis between 1993 and 2008, *Chest* 140 (2011) 1038A.
- [47] A. Ribera, J.R. Marsal, I. Ferreira-González, et al., Predicting in-hospital mortality with coronary bypass surgery using hospital discharge data: comparison with a prospective observational study, *Rev. Esp. Cardiol.* 61 (2008) 843–852.

3.3. Proyecto 3: Analizar las características de cinco de las EPID mejor definidas en pacientes hospitalizados durante un bienio en España (2014-2015).

Artículo 3: *Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Sánchez-Muñoz G, Puente-Maestu G, de-Miguel-Díez J. Characteristics and outcomes of patients hospitalized with interstitial lung diseases in Spain, 2014-2015. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(18):e15518. doi: 10.1097/MD.00000000000015518.*

Characteristics and outcomes of patients hospitalized with interstitial lung diseases in Spain, 2014 to 2015

Fernando Pedraza-Serrano, MD^a, Rodrigo Jiménez-García, MD, PhD^{b,*}, Ana López-de-Andrés, Pharm D, PhD^b, Valentín Hernández-Barrera, MSc^b, Gema Sánchez-Muñoz, MD^a, Luis Puente-Maestu, MD, PhD^a, Javier de-Miguel-Díez, MD, PhD^a

Abstract

To assess characteristics and outcomes of patients hospitalized with interstitial lung diseases (ILD) and to analyze patient's comorbidities, procedures, and in-hospital outcomes.

We identified patients hospitalized with idiopathic pulmonary fibrosis and others ILD such as hypersensitivity pneumonitis, cryptogenic organizing pneumonia, lymphangioleiomyomatosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, and sarcoidosis in Spain during 2014 and 2015.

We identified 14,565 discharges among patients admitted for ILD in Spain during the study period: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in 42.32% ($n=6164$), sarcoidosis in 37.65% ($n=5484$), hypersensitivity pneumonitis in 10.55% ($n=1538$), cryptogenic organizing pneumonia in 7.06% ($n=1028$), pulmonary Langerhans cell histiocytosis in 1.48% ($n=215$), and lymphangioleiomyomatosis in 0.94% ($n=136$). The most common associated comorbidities according to those included in the Charlson Comorbidity Index (CCI) were COPD, diabetes, and congestive heart disease. The presence of pulmonary hypertension increased the probability of dying in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (OR 1.36; 95%CI 1.06–1.73). Patients with cryptogenic organizing pneumonia had the longest length of hospital stay and the highest percentage of hospital readmissions (23.64%). The highest IHM corresponded to the idiopathic pulmonary fibrosis (14.94%). Computed tomography of the chest was the procedure more used during admissions for ILD.

IPF was responsible for larger percentage of hospital admission among ILD in our study. In addition, the IHM were higher in IPF patients in comparison with those with other ILD. The most common associated comorbidity in ILD according to those included in the CCI was COPD. Computed tomography of the chest was the procedure more frequently used.

Abbreviations: CCI = Charlson comorbidity index, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CPFE = combined pulmonary fibrosis and emphysema, DRG = Diagnosis-Related Groups, ICD-9-CM = International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, IHM = in-hospital mortality, ILD = interstitial lung diseases, IPF = idiopathic pulmonary fibrosis, LOHS = length of hospital stay, SNHDD = Spanish National Hospital Discharge Database.

Keywords: comorbidities, in-hospital mortality, interstitial lung diseases, pulmonary hypertension

1. Introduction

The interstitial lung diseases (ILD) are a heterogeneous group of more than 200 acute and chronic disorders characterized by

different degrees of pulmonary inflammation and fibrosis. Despite that several factors, including occupational or environmental agents, infections, certain drugs, radiation, and genetic predisposition, can be involved in their pathogenesis, the majority of the cases are idiopathic.^[1–3]

There are few and sparse epidemiological data of ILD in Spain,^[4,5] but not only in this Mediterranean country, we can find the same problem in other countries of Europe,^[6–9] America^[10] and in the rest of the world.^[11] Moreover, changes in the classification of ILDs, in the diagnostic criteria, and in the definition of the different diseases, make the comparison of data very difficult.^[12] In addition, the epidemiological studies are based on different data collection system and heterogeneous methods of investigation, which make even more complex to obtaining accurate data.

International studies comparing hospitalizations and outcomes for ILD patients could provide more information of national patterns and help in the planning of healthcare. Discharge databases represent an excellent instrument that allows to perform a national epidemiology study of hospitalizations for ILD. In a previous study we have provided robust data about epidemiology of hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis, but there is a lack of data on hospitalizations for other ILD in our country.^[13]

Editor: Anser Azim.

The authors declare that they have no competing interests.

Supplemental Digital Content is available for this article.

^a Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), ^b Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Department of Health Sciences, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain.

* Correspondence: Rodrigo Jiménez-García, Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Rey Juan Carlos University, Alcorcón, Madrid, Spain (e-mail: rodrigo.jimenez@urjc.es).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2019) 98:21(e15779)

Received: 3 December 2018 / Received in final form: 22 April 2019 / Accepted: 30 April 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015779>

Using the Spanish National Hospital Discharge Database (SNHDD), we aim to describe characteristics and outcomes of patients hospitalized with ILD diseases in Spain in years 2014 and 2015. In particular we analyzed patient's comorbidities, procedures, and in-hospital outcomes, such as in-hospital mortality (IHM), length of hospital stay (LOHS) and costs.

2. Methods

A retrospective, descriptive, epidemiological study was conducted using the SNHDD which compiles all public hospital data and therefore covers more than 95% of hospital discharges. The SNHDD includes patient variables (sex, date of birth), admission, and discharge dates, up to 14 discharge diagnoses, and up to 20 procedures performed during the hospital stay.^[14] We analyzed data collected between January 1, 2014 and December 31, 2015. We excluded those patients with missing data on age, sex, and those without precise information on their discharge status (alive or died during the hospitalization).

We selected all admissions for patients whose medical diagnosis include ILD as a primary or secondary diagnosis, coded as idiopathic pulmonary fibrosis (516.31), hypersensitivity pneumonitis (495.9), cryptogenic organizing pneumonia (516.36), lymphangioleiomyomatosis (516.4), pulmonary Langerhans cell histiocytosis (516.5), and sarcoidosis (135) in any diagnostic field according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). We collected data from 2014 because previous to this year the ICD-9-CM codes for the ILD were not used in the SNHDD.

Clinical characteristics included information on overall comorbidity at the time of discharge, which was assessed by calculating the Charlson comorbidity index (CCI).^[15] We divided patients into 3 categories: CCI 0, as in those patients with no previously recorded disease; CCI 1, patients with 1 disease category and CCI ≥ 2 , patients with 2 or more disease categories.

We retrieved data concerning all the specific comorbidities included in the CCI (acute myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rheumatoid disease, peptic ulcer, mild liver disease, diabetes, hemiplegia/paraplegia, renal disease, cancer, moderate/sever liver disease, metastatic cancer, and AIDS) as described by Quan et al^[16] and that were applied to ICD-9-CM. Also, we retrieved data of pulmonary hypertension (ICD-9-CM codes 416.0 and 416.8).

We specifically identified the following procedures using the corresponding ICD-9-CM codes: heart echocardiogram (88.72), respiratory function test (89.37), ultrasound of lower limbs (88.77), lung scintigraphy (92.15), computed tomography of the chest (87.41), right heart catheterization (37.21), pulmonary arteriography (88.43), and lung biopsy (33.20, 33.24, 33.26, 33.27, 33.28).

We also analyzed the use of ventilatory support during admissions for interstitial lung disease. Use of non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation was determined based on procedure codes 93.90 and 96.04, respectively. We also identified the percentage of patients undergoing lung transplant (codes 33.50, 33.51, 33.52, and 33.56).

We estimated the readmissions rate (patients that had been discharged from the same hospital within the previous 30 days), the mean LOHS, and IHM. IHM was defined by the proportion of patients who died during admission for each year of study.

We also estimated costs. Costs were calculated using Diagnosis-Related Groups (DRG).^[17]

2.1. Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed for all continuous variables and categories. Variables are expressed as proportions as means with standard deviations or as medians with IQR.

Multivariable analysis of each ILD-associated IHM was conducted using logistic regression models with adjustment for age, sex, and other co-variables as appropriate.

To conduct the multivariable logistic regression models we first performed a univariable analysis of each variable, from which we selected variables for the multivariable analysis. We included all the variables whose univariable test result was significant and those we considered scientifically relevant according to the references reviewed. After fitting the multivariable model, we verified the importance of each variable included, by examining the Wald statistic for each variable and comparing each estimated coefficient with the coefficient from the univariable model containing only that variable. Variables that did not contribute to the model based on these criteria were eliminated, and a new model was fitted. The new model was compared with the old model using the likelihood ratio (LR) test. Furthermore, estimated coefficients for the remaining variables were compared to those from the full model. This process of deleting, refitting, and verifying continued until all the major variables were included in the model. Once the model was obtained, we looked more closely at the variables included (linearity) and checked for interactions.

All statistical analyses were performed with Stata version 10.1 (Stata, College Station, Texas, USA). Statistical significance was set at $P < .05$ (2-tailed).

2.2. Ethical aspects

Data confidentiality was maintained at all times as patient identifiers were deleted before the database was provided to the authors in order to maintain patient anonymity. It is not possible to identify patients on an individual level, either in this article or in the database. Given the anonymous and mandatory nature of the dataset, it was not necessary to obtain informed consent or approval by the ethics committee, in accordance with the Spanish legislation.

3. Results

The flowchart of study subject's selection is shown in Supplementary Figure 1, <http://links.lww.com/MD/C999>. We identified 14,565 discharges among patients admitted for ILD in Spain in years 2014 and 2015. In 37.65% of cases ($n=5484$), ILD was sarcoidosis, in 10.55% ($n=1538$) was hypersensitivity pneumonitis, in 42.32% ($n=6164$) was idiopathic pulmonary fibrosis, in 7.06% ($n=1028$) was cryptogenic organizing pneumonia, in 1.48% ($n=215$) was pulmonary Langerhans cell histiocytosis and in 0.94% ($n=136$) was lymphangioleiomyomatosis.

Table 1 shows sociodemographic and clinical characteristics and in-hospital outcomes of patients with interstitial lung diseases.

Table 1

Hospitalizations with interstitial lung diseases as primary or secondary diagnosis in Spain (2014-2015).

	Idiopathic pulmonary fibrosis	Hypersensitivity pneumonitis	Cryptogenic organizing pneumonia	Lymphangioleiomyomatosis	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	Sarcoidosis
Total, n	6164	1538	1028	130	215	5484
Primary diagnosis, n (%)	1926 (31.25)	484 (31.47)	601 (58.46)	37 (28.46)	72 (33.49)	1189 (21.68)
Female sex, n (%)	2274 (36.89)	846 (55.01)	525 (51.07)	130 (100.00)	81 (37.67)	3089 (56.33)
Mean age, (SD)	75.46 (10.90)	66.57 (15.94)	70.69 (12.66)	48.48 (17.43)	54.38 (16.83)	60.62 (16.28)
0 to 17 years, n (%)	1 (0.02)	27 (1.76)	0 (0)	5 (3.85)	7 (3.26)	22 (0.4)
18 to 44 years, n (%)	68 (1.1)	101 (6.57)	42 (4.09)	53 (40.77)	43 (20)	1003 (18.29)
45 to 64 years, n (%)	918 (14.89)	453 (29.45)	249 (24.22)	53 (40.77)	97 (45.12)	1989 (36.27)
65 to 84 years, n (%)	3950 (64.08)	820 (53.32)	636 (61.87)	16 (12.31)	67 (31.16)	2186 (39.86)
≥ 85 years, n (%)	1227 (19.91)	137 (8.91)	101 (9.82)	3 (2.31)	1 (0.47)	284 (5.18)
CCI 0, n (%)	1414 (22.94)	0 (0)	359 (34.92)	75 (57.69)	57 (26.51)	2015 (36.74)
CCI 1, n (%)	1890 (30.66)	786 (51.11)	252 (24.51)	23 (17.69)	70 (32.56)	1423 (25.95)
CCI ≥ 2, n (%)	2860 (46.4)	752 (48.89)	417 (40.56)	32 (24.62)	88 (40.93)	2046 (37.31)
LOHS, median (IQR)	7 (8)	7 (8)	9 (9)	6 (8)	7 (8)	6 (7)
Cost, mean € (SD)	4502.4 (1023.55)	4363.53 (1023.55)	4509.86 (931.39)	4502.4 (2191.58)	4626.79 (1719.03)	4420.89 (1643.59)
Readmissions, n (%)	1359 (22.05)	243 (15.8)	243 (23.64)	23 (17.69)	39 (18.14)	837 (15.26)
IHM, n (%)	921 (14.94)	84 (5.46)	43 (4.18)	5 (3.85)	7 (3.26)	214 (3.9)

CCI=Charlson comorbidity index. CCI 0=patients with no previously recorded disease; CCI 1=patients with one disease category. CCI ≥ 2=patients with 2 or more disease categories. LOHS=length of hospital stay. IHM=in-hospital mortality.

We found that around 66% to 72% of cases, ILD were coded as a secondary diagnosis, except cryptogenic organizing pneumonia (41.54% of cases). The most common primary diagnoses in patients discharged with a secondary diagnosis of ILD were other specific respiratory disorders (idiopathic pulmonary fibrosis [IPF], 12.41%; hypersensitive pneumonitis, 12.53%; pulmonary Langerhans cell histiocytosis, 5.59%; cryptogenic organizing pneumonia, 5.15%; and sarcoidosis, 4.59%), pneumonia (lymphangioleiomyomatosis, 13.27%; cryptogenic organizing pneumonia, 11.48%; idiopathic pulmonary fibrosis, 8.85%; hypersensitive pneumonitis, 7.40%, and sarcoidosis, 3.80%) and acute and chronic respiratory failure (idiopathic pulmonary fibrosis, 9.41%; hypersensitive pneumonitis, 8.25%; pulmonary Langerhans cell histiocytosis, 6.29%, lymphangioleiomyomatosis, 4.08%; and sarcoidosis, 2.00%) (Supplementary Table 1, <http://links.lww.com/MD/C999>).

Female sex hospitalizations was more frequent in all ILD highlighting lymphangioleiomyomatosis (100%), expect idiopathic pulmonary fibrosis, (36.89%) and pulmonary Langerhans cell histiocytosis (37.67%).

We found that patients with idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, and cryptogenic organizing pneumonia had over 75, 66, and 70 years mean age respectively and many comorbidities according to the CCI. Patients with lymphangioleiomyomatosis had a median of 48.48 years (SD: 17.43) and had a lower values of CCI (57.69% without comorbidity). By last, patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis and sarcoidosis had a median of 54.38 years (SD 16.83) and 60.82 years (SD: 16.28) respectively and intermediate values of CCI.

Median LOHS for admissions for ILD was around 7 days, except in hospitalizations with cryptogenic organizing pneumonia (9 days) and lymphangioleiomyomatosis (6 days).

The mean cost per patient was around 4500€ in hospitalizations with idiopathic pulmonary fibrosis, cryptogenic organizing pneumonia, lymphangioleiomyomatosis, and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. However, in patients with

hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis was lower, around 4300€ and 4400€ respectively.

Proportion of readmissions varied between 14.31% in patients with sarcoidosis and 23.64% in patients with cryptogenic organizing pneumonia.

We found that IHM in patients with idiopathic pulmonary fibrosis was 14.94%. In the rest of the ILD was 5.46% in patients with hypersensitivity pneumonitis, 4.18% with cryptogenic organizing pneumonia, 3.90% with sarcoidosis, 3.68% with lymphangioleiomyomatosis and 3.26% with pulmonary Langerhans cell histiocytosis.

The most common associated comorbidity for patients hospitalized with ILD in Spain in years 2014 and 2015 according to the CCI was COPD, as can been seen in Table 2. Other comorbidities were diabetes not complicated and congestive heart disease (24.94% and 21.03% in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, 21.2% and 14.89% with hypersensitivity pneumonitis, 22.37% and 17.02% with cryptogenic organizing pneumonia and 20.39% and 13.38% with sarcoidosis, respectively).

Table 3 shows the diagnostic procedures and treatments for patients hospitalized with ILD. Computed tomography of the chest was the procedure more used in patients with interstitial lung diseases. Other procedures were respiratory function tests (5.47% in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, 8.19% with hypersensitivity pneumonitis, 7.39% with cryptogenic organizing pneumonia, 8.84% with pulmonary Langerhans cell histiocytosis and 4.36% with sarcoidosis) and non-invasive mechanical ventilation (5.3% in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, 5.14% with hypersensitivity pneumonitis, 3.7% with cryptogenic organizing pneumonia, 2.94% with lymphangioleiomyomatosis, 5.12% with pulmonary Langerhans cell histiocytosis and 2.1% with sarcoidosis). Regarding lung biopsy it was conducted in 7.32% of patients with Idiopathic pulmonary fibrosis, 17.04% for those with hypersensitivity pneumonitis, 27.63% with cryptogenic organizing pneumonia, 12.50% with lymphangioleiomyomatosis, 19.53%

Table 2

Associated comorbidities included in the Charlson Comorbidity Index and Pulmonary Hypertension for patients hospitalized with interstitial lung diseases as primary or secondary diagnosis in Spain (2014–2015).

Disease	Idiopathic pulmonary fibrosis	Hypersensitivity pneumonitis	Cryptogenic organizing pneumonia	Lymphangioleiomyomatosis	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	Sarcoidosis
Acute myocardial infarction, n (%)	238 (3.86)	29 (1.89)	20 (1.95)	0 (0)	6 (2.79)	121 (2.21)
Congestive heart disease, n (%)	1296 (21.03)	229 (14.89)	175 (17.02)	5 (3.85)	20 (9.3)	734 (13.38)
Peripheral vascular disease, n (%)	346 (5.61)	27 (1.76)	44 (4.28)	2 (1.54)	9 (4.19)	167 (3.05)
Cerebrovascular disease, n (%)	332 (5.39)	43 (2.8)	29 (2.82)	2 (1.54)	1 (0.47)	218 (3.98)
Dementia, n (%)	145 (2.35)	27 (1.76)	8 (0.78)	0 (0)	1 (0.47)	59 (1.08)
COPD, n (%)	2419 (39.24)	1538 (100)	299 (29.09)	25 (19.23)	87 (40.47)	1220 (22.25)
Rheumatoid disease, n (%)	385 (6.25)	27 (1.76)	45 (4.38)	2 (1.54)	4 (1.86)	160 (2.92)
Peptic ulcer disease, n (%)	41 (0.67)	7 (0.46)	2 (0.19)	0 (0)	4 (1.86)	32 (0.58)
Mild liver disease, n (%)	301 (4.88)	61 (3.97)	54 (5.25)	10 (7.69)	19 (8.84)	366 (6.67)
Diabetes not complicated, n (%)	1537 (24.94)	326 (21.2)	230 (22.37)	6 (4.62)	43 (20)	1118 (20.39)
Diabetes + complications, n (%)	108 (1.75)	34 (2.21)	24 (2.33)	0 (0)	7 (3.26)	177 (3.23)
Hemiplegia or paraplegia, n (%)	27 (0.44)	3 (0.2)	6 (0.58)	0 (0)	0 (0)	49 (0.89)
Renal disease, n (%)	787 (12.77)	133 (8.65)	117 (11.38)	8 (6.15)	7 (3.26)	635 (11.58)
Cancer, n (%)	403 (6.54)	61 (3.97)	76 (7.39)	12 (9.23)	23 (10.7)	360 (6.56)
Moderate/severe liver disease, n (%)	60 (0.97)	15 (0.98)	6 (0.58)	0 (0)	12 (5.58)	104 (1.9)
Metastatic cancer, n (%)	158 (2.56)	44 (2.86)	32 (3.11)	5 (3.85)	8 (3.72)	162 (2.95)
AIDS, n (%)	17 (0.28)	1 (0.07)	1 (0.1)	1 (0.77)	1 (0.47)	6 (0.11)
Pulmonary hypertension, n (%)	878 (14.24)	145 (9.43)	63 (6.13)	7 (5.38)	28 (13.02)	337 (6.15)

with pulmonary Langerhans cell histiocytosis, and 8.37% with sarcoidosis.

After controlling for possible confounders using logistic regression models, we found that the risk of IHM in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, cryptogenic organizing pneumonia, and pulmonary Langerhans cell histiocytosis was higher in older ages (OR 1.02; 95%CI 1.01–1.03, OR 1.04; 95%CI 1.02–1.06 ,and OR 1.06; 95%CI 1.05–1.07, respectively.

Table 4 summarizes the results of the multivariable analysis of factors associated with IHM among patients hospitalized with idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, and sarcoidosis. The factors associated with IHM included age, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, dementia, mild liver disease, cancer including metastatic cancer, and pulmonary hypertension.

The presence of pulmonary hypertension increased the probability of dying in patients with idiopathic pulmonary

fibrosis (OR 1.36; 95%CI 1.06–1.73) and with hypersensitivity pneumonitis (OR 1.92; 95%CI 1.28–2.87), but not in those with sarcoidosis (OR 1.56; 95%CI 0.88–2.79).

In patients with sarcoidosis the risk of IHM was higher in females (OR 1.48; 95%CI 1.1–1.899). In addition, the presence of congestive heart failure, dementia, peptic ulcer disease, hemiplegia or paraplegia, and cancer including metastatic cancer, also increased the risk of in hospital mortality in these patients. The presence of moderate/severe liver disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and with sarcoidosis increased the probability of died (OR 1.88; 95%CI 1.02–3.46, and OR 3.37; 95%CI 1.65–6.87). However, the presence of COPD, rheumatoid disease, and diabetes not complicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis were associated with lower mortality (OR 0.67; 95%CI 0.56–0.80, OR 0.62; 95%CI 0.44–0.88, and OR 0.8; 95%CI 0.68–0.95). Furthermore, the presence of renal disease in patients with hypersensitivity

Table 3

Diagnosis procedures and treatments for patients hospitalized with interstitial lung diseases as primary or secondary diagnosis in Spain (2014–2015).

	Idiopathic pulmonary fibrosis	Hypersensitivity pneumonitis	Cryptogenic organizing pneumonia	Lymphangioleiomyomatosis	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	Sarcoidosis
Heart echocardiogram, n (%)	33 (0.54)	16 (1.04)	17 (1.65)	1 (0.77)	5 (2.33)	51 (0.93)
Respiratory function tests, n (%)	337 (5.47)	126 (8.19)	76 (7.39)	3 (2.31)	19 (8.84)	239 (4.36)
Ultrasound of lower limbs, n (%)	87 (1.41)	26 (1.69)	17 (1.65)	1 (0.77)	4 (1.86)	78 (1.42)
Lung scintigraphy, n (%)	152 (2.47)	30 (1.95)	5 (0.49)	6 (4.62)	6 (2.79)	48 (0.88)
Computed tomography of the chest, n (%)	1407 (22.83)	454 (29.52)	496 (48.25)	31 (23.85)	53 (24.65)	1181 (21.54)
Right heart catheterization, n (%)	31 (0.5)	14 (0.91)	1 (0.1)	1 (0.77)	5 (2.33)	21 (0.38)
Pulmonary arteriography, n (%)	112 (1.82)	23 (1.5)	26 (2.53)	0 (0)	1 (0.47)	63 (1.15)
Non-invasive mechanical ventilation, n (%)	327 (5.3)	79 (5.14)	38 (3.7)	3 (2.31)	11 (5.12)	115 (2.1)
Invasive mechanical ventilation, n (%)	148 (2.4)	41 (2.67)	10 (0.97)	2 (1.54)	7 (3.26)	62 (1.13)
Lung transplant, n (%)	122 (1.98)	33 (2.15)	1 (0.1)	9 (6.92)	6 (2.79)	11 (0.2)
Lung biopsy, n (%)	451 (7.32)	262 (17.04)	284 (27.63)	17 (12.50)	42 (19.53)	459 (8.37)

Table 4

Multivariable analysis of factors associated with in-hospital deaths among patients hospitalized with interstitial lung diseases in Spain (2014–2015).

	Idiopathic pulmonary fibrosis OR (95%CI)	Hypersensitivity pneumonitis OR (95%CI)	Sarcoidosis OR (95%CI)
Female sex	1.09 (0.93–1.27)	1.36 (0.85–2.17)	1.48 (1.1–1.99)
Age	1.02 (1.01–1.03)	1.04 (1.02–1.06)	1.06 (1.05–1.07)
Acute myocardial infarction	0.88 (0.6–1.28)	1.67 (0.53–5.23)	1.09 (0.49–2.43)
Congestive heart disease	1.34 (1.13–1.59)	0.98 (0.52–1.82)	1.7 (1.19–2.42)
Peripheral vascular disease	1.05 (0.77–1.42)	1.03 (0.23–4.64)	1.34 (0.7–2.58)
Cerebrovascular disease	1.02 (0.74–1.4)	1.51 (0.54–4.18)	1.24 (0.7–2.21)
Dementia	1.22 (0.8–1.87)	2.81 (0.88–8.93)	3.75 (1.88–7.49)
COPD	0.67 (0.56–0.8)	—	0.86 (0.58–1.27)
Rheumatoid disease	0.62 (0.44–0.88)	—	0.46 (0.14–1.49)
Peptic ulcer disease	0.79 (0.31–2.05)	—	4.32 (1.44–12.92)
Mild liver disease	1.24 (0.9–1.72)	2.08 (0.85–5.1)	1.45 (0.83–2.53)
Diabetes not complicated	0.8 (0.68–0.95)	1.01 (0.58–1.75)	0.85 (0.61–1.19)
Diabetes + complications	0.86 (0.5–1.49)	2.02 (0.56–7.3)	0.8 (0.36–1.8)
Hemiplegia or paraplegia	3.56 (1.56–8.13)	—	3.46 (1.21–9.87)
Renal disease	0.95 (0.77–1.17)	0.23 (0.07–0.76)	1.29 (0.89–1.87)
Cancer	1.24 (0.94–1.62)	2.16 (0.87–5.36)	2.3 (1.48–3.56)
Moderate/severe liver disease	1.88 (1.02–3.46)	—	3.37 (1.65–6.87)
Metastatic cancer	1.63 (1.1–2.43)	4.62 (2.03–10.53)	6.36 (3.84–10.54)
AIDS	1.07 (0.23–4.96)	—	9.12 (0.69–120.82)
Pulmonary hypertension	1.36 (1.06–1.73)	2.08 (1.04–4.16)	1.56 (0.88–2.79)

pneumonitis was also associated with lower mortality (OR 0.23; 95%CI 0.07–0.76).

4. Discussion

In our study, the most frequent ILD were idiopathic pulmonary fibrosis (42.32%) and sarcoidosis (37.65%) as in most previous published studies.^[4,18,19] However, other authors have reported sarcoidosis as the most common condition.^[6,7] On the other hand, in an important Danish series the most frequent ILD was idiopathic pulmonary fibrosis, followed by connective tissue disease-related ILD, but this authors excluded all cases of sarcoidosis.^[20]

The most prevalent associated comorbidity in our study was COPD, possibly related to emphysema. Since smoking is a risk factor for developing both, COPD and IPF, it is common that the 2 entities occurs in the same patient either as different diseases or as the syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE).^[21] The described prevalence of this syndrome is very variable, depending on the series: Otsuka et al^[22] described, in their cohort of 831 patients with lung cancer and surgical resection, only 23 patients (2.8%) with this diagnosis. On the other hand, Ryerson et al^[23] found CPEF in 8% of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. However, the prevalence of emphysema in the idiopathic pulmonary fibrosis sample of Ye et al^[24] was 56%. In our study, we found a prevalence of 39%, in the average of the series reviewed. This wide difference between cohorts can be due to several causes such as heterogeneous group of patients, inaccurate definition of this syndrome and different radiological criteria for quantifying the emphysema.

In smokers, COPD may also coexist with other ILD such as pulmonary Langerhans cell histiocytosis.^[25] However, it is often difficult to differentiate between emphysema and cyst in the upper lobes (radiological characteristic of pulmonary Langerhans cell histiocytosis) or even between emphysema and honeycomb by expert radiologists. Also, emphysema has been associated with

several other non smoking-related ILD like hypersensitivity pneumonitis^[26] and even in connective tissue disease like systemic sclerosis.^[27]

With regard to diabetes, we found that all the ILD analyzed in our study, except lymphangioleiomyomatosis, presented this comorbidity with a high frequency. It could be due that most of these diseases are treated with systemic corticosteroids, which is known to alter glucose levels in blood, especially during hospital admissions. Similar result have been reported by other authors in different countries and very different ethnic populations, such as Enomoto et al^[28] in Japan, Gribbin et al^[29] in United Kingdom, Hyldgaard et al^[30] in Denmark and García-Sancho Figueiroa et al^[31] in Mexico. But it seems that the presence of diabetes mellitus is not only due to the use of corticosteroids therapy, since these findings persisted after exclusion of individuals treated with them.

Pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis is usually mild; only in 10% of the patients is more severe than would be expected.^[32] Data about prevalence of pulmonary hypertension-idiopathic pulmonary fibrosis are very variable, from 3% to 86%.^[33,34] We have found a value of 14.24% in our study. This wide range may be due to different diagnosis methods used, to heterogeneous population groups studied or even to the differences in the severity of disease. It is logical to think that the presence of pulmonary hypertension worsen the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. In fact, most studies show this finding.^[33,35,36] By contrast Oda et al,^[37] in a recent study in Japan similar in design to ours, did not observe that pulmonary hypertension influenced the prognosis of hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

After idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis was the ILD most frequently accompanied by pulmonary hypertension in our study. Previous studies have also reported that pulmonary hypertension associated to pulmonary Langerhans cell histiocytosis was more frequent and severe than in other ILD. Farkouth et al^[38] indicated that it might be due to

an intrinsic pulmonary vascular disease, in which the pulmonary circulation is involved independently of lung parenchyma and small airway.

Sarcoidosis can also be associated with pulmonary hypertension. The presence of this complication worsens the prognosis. The prevalence of pulmonary hypertension found in our study in patients with sarcoidosis was 6.1%, being in the range of the prevalence described by other authors, which is between 5% and 15%.^[35]

Regarding the diagnostic procedures, computed tomography of the chest was the test most frequently performed during hospital admissions, especially in patients with cryptogenic organizing pneumonia. It could be due that cryptogenic organizing pneumonia is almost an exclusion diagnosis, so it is very frequent that it presents as a bacterial pneumonia that does not respond to antibiotics. Thereby, in these "special pneumonias" a computed tomography of the chest is almost mandatory to get closer to an accurate diagnosis. Others diagnosis procedures, as respiratory function test, are usually developed in outpatients when they are in their baseline situation, and not during hospital admission. The same could have happened with the echocardiogram and the right heart catheterization, which could justify the scarce percentage found in the use of these procedures in our study.

As for LOHS, the longest corresponded to cryptogenic organizing pneumonia (9 days) in comparison with the average (7 days). This could be explained by the same reason; the diagnosis of this disease is usually delayed until a computed tomography of the chest is performed, after waiting for the response of the antibiotics, making the hospital stay last longer than usual.^[39] This could also be the reason for the high cost of this disorder. However, pulmonary Langerhans cell histiocytosis was the ILD associated with a highest cost, being the high rate of pneumothorax one of the reason that could contribute to explain this finding. In fact, this complication is one of the main reasons for hospital admission in these patients, and it increases the costs.^[40]

Cryptogenic organizing pneumonia was associated with the highest rate of readmissions. This could be because in cryptogenic organizing pneumonia recurrences are very frequent. Although sarcoidosis should have a high rate of readmissions for the same reason, we found the lowest rate in this case. It is possible that most of sarcoidosis recurrences would be treated like outpatients.

Regarding mortality, IHM was higher in idiopathic pulmonary fibrosis patients than in the rest of the ILD studied in our study. By contrast, Oda et al^[37] found a higher mortality in acute interstitial pneumonia. They also found that lung cancer and bacterial pneumonia influenced on IHM in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In a recent Korean study, based on ICD codes like ours, Choi et al^[41] also observed that patients with ILD have a significantly higher risk of death than matched controls.

Our study has some strengths and limitations. The most important strengths are its standardized methodology applied and especially its large sample size. However, the current study has some limitations that we have to take into account when interpreting our results. The potential source of bias comes from the use of ICD-9-CM. The main concern of using administrative database is to get an accurate diagnosis. Moreover, in our data we do not know if diagnoses were performed by pneumologists or if they were based on multidisciplinary discussions in all cases. On the other hand, it is possible that we could underestimate the

incidence of ILD, because of inaccurate data especially in asymptomatic patients with ILD. Also, ILD outcomes should be affected by treatment, a variable that we could not include in our study. Nevertheless previous studies using database data in USA^[42] and in Asia^[41] reported similar results. Although SNHDD have some limitations, it has a great advantage that it is mandated by the National Public Health System, and it includes almost 100% of admission in Spain and it is periodically audited.

Finally, we did not include years 2016 and 2017 in our investigation because from year 2016 the hospital discharge data in Spain is being codified according to the "International Classification of Diseases-10 review-clinical modification" and not according to the "International Classification of Diseases-9 revision-modification clinic" as in our study period. The Spanish Ministry of Health has informed us that the first years after the change from ICD9 to ICD10 the data may not be as reliable and extensive as it was for ICD9.

In conclusion, both, the incidence of hospitalizations for IPF and the IHM were higher in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, in comparison with other ILD in our study. The presence of pulmonary hypertension increased the probability of dying among IPF theses patients. These results highlight the need for a careful diagnosis and treatment of these heterogeneous group of diseases. So, nowadays the multidisciplinary discussion is the gold-standard for achieve an accuracy diagnosis. The new anti-fibrotic drugs and their increasingly widespread use could change these results in the future.

Acknowledgments

We would like to thank the Spanish Ministry of Health and Social Policy for providing the records of the Spanish National Hospital Discharge Database.

Author contributions

Conceptualization: Fernando Pedraza-Serrano, Rodrigo Jiménez-García, Javier de Miguel-Diez.

Formal analysis: Valentin Hernandez-Barrera.

Investigation: Javier de Miguel-Diez.

Methodology: Fernando Pedraza-Serrano, Rodrigo Jiménez-García, Valentin Hernandez-Barrera, Gema Sanchez-Muñoz, Luis Puente-Maetsu.

Supervision: Rodrigo Jiménez-García, Ana Lopez-de-Andres, Javier de Miguel-Diez.

Writing – original draft: Fernando Pedraza-Serrano, Gema Sanchez-Muñoz.

Writing – review & editing: Rodrigo Jiménez-García, Ana Lopez-de-Andres, Luis Puente-Maetsu, Javier de Miguel-Diez.

References

- [1] American Thoracic Society/European Respiratory Society/International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277–304.
- [2] Bouros D. Current classification of idiopathic interstitial pneumonias. Monaldi Arch Chest Dis 2000;55:450–4.
- [3] Verleden GM, Du Bois RM, Bouros D, et al. Genetic predisposition and pathogenetic mechanisms of interstitial lung diseases of unknown origin. Eur Respir J Suppl 2001;32:17s–29s.
- [4] Xaubet A, Ancochea J, Morell F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004;21:64–70.

- [5] Lopez-Campos JL, Rodriguez-Becerra E. Neumosur Task Group Registry of Interstitial lung diseases. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998-2000: the RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004;19:155-61.
- [6] Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg* 2001;56:163-72.
- [7] Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103:1122-9.
- [8] Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-5.
- [9] Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:191-7.
- [10] Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
- [11] Ohno S, Nakaya T, Bando M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis - results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008;13:926-8.
- [12] Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med* 2013;13:53.
- [13] Pedraza-Serrano F, López de Andrés A, Jiménez-García R, et al. Retrospective observational study of trends in hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain (2004-2013) using administrative data. *BMJ Open* 2017;7:e013156.
- [14] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD. <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>. Accessed May 11, 2019.
- [15] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- [16] Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-9.
- [17] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Análisis de los GRDs. <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/Comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=22110>. Accessed May 11, 2019.
- [18] Agostoni C, Albera C, Bariffi F, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:364-8.
- [19] Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
- [20] Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014;108:793-9.
- [21] Papiris A, Triantafilidou C, Manali E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:19-31.
- [22] Otsuka H, Sugino K, Hata Y, et al. Clinical features and outcomes of patients with lung cancer as well as combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Mol Clin Oncol* 2016;5:273-8.
- [23] Ryerson CJ, Hartman T, Elicker B, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-40.
- [24] Ye Q, Huang K, Ding Y, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:469-74.
- [25] Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2000;342:1969-78.
- [26] Cormier Y, Brown M, Worthy S, et al. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and its follow up. *Eur Respir J* 2000;16:56-60.
- [27] Desai SR, Veeraraghavan S, Hansel DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004;232:560-7.
- [28] Enomoto T, Usuki J, Azuna A, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;123:2007-11.
- [29] Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastroesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:927-31.
- [30] Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014;108:647-53.
- [31] García-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, et al. Risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med* 2010;104:305-9.
- [32] Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-21.
- [33] Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
- [34] Bodlet A, Maury G, Jamart J, et al. Influence of radiological emphysema on lung function test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013;107:1781-8.
- [35] Karampitsacos T, Tzouvelekis A, Chrysikos S, et al. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2018;50:38-46.
- [36] Pitsiou G, Papakosta D, Bourous D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration* 2011;82:294-304.
- [37] Oda K, Yatera K, Fujino Y, et al. Respiratory comorbidities and risk of mortality in hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2018;56:64-71.
- [38] Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216-23.
- [39] Possamai C, Corbanese U. Slow-resolving pneumonia secondary to bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:684-6.
- [40] Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med* 2017;85:277-89.
- [41] Choi WI, Park SH, Dauti S, et al. Interstitial lung disease and risk of mortality: 11-year nationwide population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22:100-5.
- [42] Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States automated claims. Incidence, prevalence, and algorithm validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1200-7.

4. DISCUSIÓN

4.1- Discusión conjunta de los tres proyectos

A continuación se muestra la discusión conjunta de los tres artículos o proyectos y por último se reflejan las fortalezas y limitaciones metodológicas en la discusión del método.

Los 3 trabajos originales que componen esta tesis doctoral son estudios observacionales, retrospectivos que muestran una visión sobre la epidemiología de las hospitalizaciones por FPI y otras EPID en España en los últimos años, las comorbilidades asociadas y la mortalidad intrahospitalaria.

En relación a la **incidencia de las hospitalizaciones** por FPI, se aprecia un incremento significativo en España durante los años de estudio, habiéndose recogido un total de más de 22.200 hospitalizaciones a lo largo de este periodo. La razón de este incremento podría ser el aumento en la propia incidencia de la enfermedad. No obstante, el incremento de las hospitalizaciones podría deberse a una mejor precisión diagnóstica de la FPI en los últimos años. No existen estudios similares en España para podernos comparar, pero sí podemos hacerlo con estudios realizados en otros países. En otros países de nuestro entorno mediterráneo también se ha observado el mismo incremento de la incidencia en los últimos años, como en Italia¹⁶ y Grecia¹⁷. Además, se han descrito resultados similares en países nórdicos como Dinamarca²⁰ y en el Reino Unido^{18,19}. En países más lejanos como Estados Unidos^{21,22} y Japón²³ se ha apreciado el mismo aumento. Tan sólo dos estudios han encontrado un descenso de la incidencia, uno americano⁵⁵ en el que la tendencia a la baja podría deberse al escaso número de pacientes analizados, lo que limitaría la fiabilidad de sus resultados, y otro danés⁵⁶, en el que los casos prevalentes podrían haber sido incluidos en un periodo de tiempo anterior

y en el que se mezclaban diagnósticos de FPI con otras enfermedades intersticiales. Al igual que en otros estudios publicados, la incidencia de FPI en nuestro estudio fue mayor en las personas de más edad y en los varones^{16,18,19,22,50}. La única excepción en cuanto al género se ha encontrado en un estudio noruego⁵⁷ en el que el porcentaje de mujeres ascendía al 55%. Esto podría deberse a la alta tasa de tabaquismo entre las mujeres de dicho país nórdico, ya que se sabe que el tabaco es uno de los factores de riesgo más importante en el desarrollo de la FPI.

Si consideramos al global de las enfermedades intersticiales, en nuestros estudios, las EPID más frecuentes fueron también la FPI con un 42.32% y la sarcoidosis con un 37.65%. Estos resultados son concordantes con muchos de los estudios publicados previamente^{24,58, 59}. Sin embargo, otros autores han encontrado en sus series que la sarcoidosis es la afectación más frecuente de entre las EPID^{17,60}. Una importante serie danesa²⁰ también encontró a la FPI como la enfermedad intersticial más frecuente, seguida de las EPID relacionadas con las enfermedades del tejido conectivo, pero estos autores habían excluidos en su grupo estudiado todas las sarcoidosis. Por tanto, estos porcentajes de incidencia pueden variar en función de las enfermedades que se incluyan o no en cada serie publicada.

En relación con las **comorbilidades**, también apreciamos un incremento en la incidencia a lo largo del tiempo de la mayoría de las patologías intersticiales incluidas en nuestros estudios, tanto en el índice de comorbilidad de Charlson como en el de Elixhauser. Este último índice fue el que presentó mejor rendimiento a la hora de estimar la mortalidad intrahospitalaria. El índice de Elixhauser había demostrado ya ser mejor que el de Charlson en otras patologías, incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{61,62}. El incremento de las comorbilidades de los pacientes hospitalizados, en el caso concreto de la FPI, se podría explicar por el uso de nuevos

tratamientos, tanto específicos, como no específicos para esta enfermedad. Estas medidas terapéuticas podrían haber llevado a que los pacientes presentarán más comorbilidades en las últimas etapas de la enfermedad. Otros autores han encontrado resultados similares⁶³.

Con independencia del índice empleado para estudiar estas comorbilidades, las **enfermedades cardiovasculares** constituyen una de las patologías más frecuentes que presentan los pacientes de nuestros estudios. Hyldgaard et al⁶⁴, en un estudio realizado en Dinamarca entre los años 2003 y 2009, también encontraron que la patología cardiovascular era la comorbilidad más frecuente en su serie de pacientes con FPI, aunque el tamaño de su muestra fue relativamente pequeño, con solo 121 enfermos analizados. Más recientemente, Kreuter et al³⁸ estudiaron las comorbilidades en 272 enfermos de FPI, desde 2004 a 2012 en Alemania, encontrando hasta un 78% de enfermedad cardiovascular asociada a ellos.

En nuestro estudio, los enfermos con FPI presentaban una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva, de valvulopatía cardiaca y de trastornos de la circulación pulmonar, incluida la hipertensión pulmonar, en comparación con pacientes ingresados sin esta patología intersticial fibrosante. Por el contrario, observamos una menor prevalencia de infarto de miocardio y de arritmias cardíacas. Utilizando el análisis de regresión logística, observamos que la presencia de arritmias cardíacas o la existencia de patología de la circulación pulmonar aumentaban la probabilidad de muerte durante la hospitalización en los pacientes con FPI. En cambio, la presencia de patología valvular no aumentaba esta mortalidad intrahospitalaria de forma significativa.

En estudios previos también se ha analizado la comorbilidad cardiovascular en los pacientes con FPI, incluyendo arritmias, síndrome coronario agudo e insuficiencia

cardiaca^{64,65,66}. Sin embargo, su influencia sobre la mortalidad no fue completamente aclarada. En un estudio similar al nuestro, Collard et al⁶⁵ observaron que los pacientes con FPI tenían un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, de insuficiencia cardiaca y de arritmias, más concretamente de fibrilación auricular, en comparación con los controles. Sin embargo, en su estudio se refieren a mortalidad general y no a mortalidad relacionada con estos eventos. Hubbar et al⁶⁶ también describieron un mayor riesgo de síndrome coronario agudo en personas con FPI en comparación con la población general, pero ellos no analizaron la mortalidad. El estudio danés de Hyldgaard et al⁶⁴ estudia la influencia de las comorbilidades en la supervivencia de su serie de pacientes con FPI durante 7 años. Ellos observaron que si el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares tenía lugar durante los años de seguimiento del estudio, esta comorbilidad sí aumentaba de forma significativa la mortalidad, pero no lo hacía si ese diagnóstico era previo al momento del diagnóstico de la FPI.

Una de las comorbilidades más importantes que se pueden asociar a las EPID es la **hipertensión pulmonar**. La que generalmente se asocia a la FPI suele ser leve, sólo en el 10% de los pacientes es más grave de lo esperado⁶⁷. Los datos sobre la prevalencia de la hipertensión pulmonar asociada a la FPI son muy variables, ya que oscilan entre el 3% y el 86% dependiendo de la serie^{37,68}. En nuestra serie hemos encontrado un 14.24% de hipertensión pulmonar asociado a la FPI. Las diferencias entre las series pueden deberse a los distintos métodos de diagnóstico utilizados, también a que los grupos de población estudiados son muy heterogéneos o incluso pueda deberse a las diferencias en la gravedad de la enfermedad. Es lógico pensar que la presencia de hipertensión pulmonar empeora el pronóstico de la FPI, de hecho, la mayoría de los estudios muestran esto^{37,69,70}. En contraste, Oda et al⁷¹, en un estudio reciente realizado en

Japón, y con un diseño similar al nuestro, no observaron que la hipertensión pulmonar influyera en el pronóstico de los pacientes hospitalizados con FPI.

En nuestra serie, después de la FPI, la EPID que con más frecuencia presenta hipertensión pulmonar es la histiocitosis de células de Langerhans, siendo en esta entidad más grave que en otras. Estudios previos también habían observado esto. Farkouth et al⁷² explican en su estudio que la razón podría deberse a una enfermedad vascular pulmonar intrínseca, en la cual, la circulación pulmonar estaría afectada de forma independiente del parénquima pulmonar y de las vías respiratorias pequeñas. La sarcoidosis también puede estar asociada con hipertensión pulmonar y su presencia empeora el pronóstico. La prevalencia de hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis en nuestro estudio fue de 6.1%, esta cifra está dentro del rango (5-15%) de prevalencia descrita por otros autores en estudios previos⁶⁹

Utilizando ambos índices, Charlson y Elixhauser, en nuestros estudios encontramos que la **patología pulmonar crónica** asociada a las EPID, y más concretamente en la FPI, fue muy frecuente y además, su prevalencia aumentó a lo largo del tiempo. La causa de ello posiblemente esté en relación con la presencia de enfisema, ya que el hábito de fumar es un factor de riesgo para desarrollar tanto EPOC como FPI. Por lo tanto, es común que las dos entidades estén presentes en el mismo paciente, ya sea como patologías diferentes, o como el síndrome combinado enfisema- fibrosis⁷³. Según estudios previos, la presencia de enfisema asociado a la FPI es variable, con un rango de incidencia que puede oscilar entre el 8 y el 28%, dependiendo de la serie estudiada^{74,75}. Desde que Cottin et al describieran el síndrome combinado enfisema-fibrosis en el año 2005²², ha habido mucha controversia con respecto a ella. Incluso hoy en día, sigue sin haber clara evidencia de si se trata de una enfermedad en sí misma, o de si el enfisema es una comorbilidad asociada que empeora el pronóstico de la FPI⁷⁶.

La prevalencia descrita de este síndrome es muy variable y va a depender de la serie analizada. En la cohorte de Otsuka et al⁷⁷, de 831 pacientes con cáncer de pulmón y que habían sido sometidos a una resección quirúrgica, solo 23 pacientes (2,8%) presentaban enfisema. Por otro lado, Ryerson et al⁷⁸ encontraron en su estudio sólo 8% de síndrome combinado enfisema-fibrosis en toda su serie de FPI. Sin embargo, la prevalencia de enfisema en la muestra de pacientes con FPI de Ye et al⁷⁹ fue del 56%. En nuestros estudios, hemos encontrado una prevalencia de este síndrome combinado del 39%, por lo que nos encontramos dentro de la media de las series revisadas. Esta gran diferencia entre cohortes puede deberse a distintas causas, una razón podría ser que se trate de grupo de pacientes muy heterogéneos, otra razón sería el empleo de una definición inexacta de este síndrome y también podría deberse a los diferentes criterios radiológicos empleados a la hora de cuantificar el enfisema.

En nuestros estudios, la presencia de enfermedad pulmonar crónica, fue un factor de protección para la mortalidad intrahospitalaria. Nuestros resultados son acordes con los obtenidos por otros autores como Kurashima et al⁸⁰. Ellos encontraron una mediana de supervivencia de 7,5 años en el grupo de NIU frente a 8,5 años en el grupo con NIU/enfisema, aunque el tamaño de muestra que evaluaron no fue demasiado grande (221 pacientes). Por el contrario, Sato et al⁸¹ han publicado recientemente un estudio retrospectivo, con un tamaño muestral de sólo 86 pacientes con neumonía intersticial idiopática en el que se incluyen enfermos con patrón radiológico de NIU y también pacientes con NINE. Ellos observaron que la presencia de enfisema no afectaba a la mortalidad cuando se analizaba el grupo completo. Por el contrario, si se centraban en el grupo con patrón de NIU, la presencia de enfisema tenía un impacto significativo en la mortalidad. Las diferencias encontradas entre los diferentes grupos de investigación y las distintas publicaciones podrían ser explicadas por el desarrollo de hipertensión

pulmonar en esta entidad. Esto se refleja en la serie de Mejía et al⁷⁴ en la que analizan una cohorte de 110 pacientes con FPI. Los autores observaron que los pacientes que asociaban enfisema (el 28% de su serie) tenían una mayor mortalidad que los que no presentaban enfisema, posiblemente en relación al desarrollo de hipertensión pulmonar.

Los pacientes fumadores, además de la EPOC, también pueden padecer otra enfermedad inflamatoria pulmonar, como es la histiocitosis de células de Langerhans⁸². El problema entre ellas es que a menudo es difícil diferenciar a nivel radiológico entre enfisema y quiste en los lóbulos superiores (característica radiológica de la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar) y también es a veces difícil distinguir entre enfisema y panal (típico de la FPI), incluso para radiólogos expertos. Además, el enfisema, también se ha descrito asociado con otras EPID no directamente relacionadas con el tabaco como puede ser la NH⁸³ e incluso con enfermedades del tejido conectivo como la esclerosis sistémica⁸⁴.

Una de las comorbilidades que requiere una mención especial es la presencia de la **diabetes mellitus (DM)** que representa uno de los diagnósticos secundarios más frecuentes en la FPI. Otros autores también han comunicado una mayor prevalencia de la DM en esta enfermedad intersticial^{85,86}. Incluso, Hyldgaard et al⁵⁴ encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de DM y la disminución de la supervivencia en los pacientes con FPI. La razón por la cual la diabetes es el diagnóstico secundario más común asociado a esta patología fibrosante en España podría deberse al uso indiscriminado de los corticoides en esta enfermedad, y más en los años estudiados, en la que los fármacos antifibróticos actuales no estaban implementados como en la actualidad. La principal opción terapéutica durante esos años, además del tratamiento inespecífico o tratamiento de soporte, eran los corticoides, a pesar de que ya se conocía su escasa efectividad⁸⁷. El cambio en las recomendaciones

en el tratamiento de la FPI, entre los que se incluyen una fuerte recomendación en contra del uso de los corticoides en esta enfermedad⁴⁰, podría reducir la probabilidad de padecer DM en los pacientes con FPI en los próximos años.

Con respecto a las otras enfermedades intersticiales analizadas, en nuestro estudios encontramos que todas ellas, excepto la linfangioleiomiomatosis, presentaron DM como comorbilidad con una alta frecuencia. La razón principal de esto, también podría deberse al empleo de los corticoides, ya que la mayoría de estas patologías se tratan con corticosteroides sistémicos, y por todos es conocidos que estos fármacos alteran los niveles de glucosa en la sangre, especialmente durante los ingresos hospitalarios. Otros autores han observado resultados similares en diferentes países y en poblaciones étnicas muy distintas como Enomoto et al⁸⁵ en Japón, Gribbin et al⁸⁸ en Reino Unido, Hyldgaard et al⁶¹ en Dinamarca y García-Sancho Figueroa et al⁸⁹ en México. Pero parece que la presencia de diabetes mellitus no solo se debe al uso de la terapia con corticosteroides, ya que esta también estaba presente en individuos no tratados con corticoides.

La presencia de **obesidad** se ha asociado en nuestros estudios con una mayor supervivencia en los pacientes con FPI. Este "factor de protección" que supone la obesidad, se ha apreciado también en otras patologías pulmonares como la EPOC^{90,91}. Existen pocos estudios que evalúen los cambios en el peso corporal en los pacientes con esta enfermedad fibrosante. Alakhras et al⁹² evaluaron una cohorte de 197 pacientes con FPI y apreciaron que el grupo que tenía mayor índice de masa corporal (IMC > 32 kg/m²) tuvo una supervivencia significativamente mayor que los dos grupos con un IMC menor. En un estudio reciente, Kishaba et al⁹³ intentaron desarrollar un método de estadificación útil para pacientes con FPI basado en la pérdida de masa corporal, además de la pérdida de capacidad vital forzada (FVC) y en las hospitalizaciones

relacionadas por causa respiratoria. El índice de pérdida de masa corporal fue uno de los predictores más fuertes de mortalidad en los pacientes con FPI. Por otro lado, tanto la obesidad como la pérdida de masa corporal son índices de mal pronóstico en los pacientes con FPI candidatos a trasplante pulmonar⁹⁴.

Otras comorbilidades han sido menos estudiadas y analizadas en los pacientes con enfermedades intersticiales, y más concretamente en enfermos con FPI. Por ejemplo, existe poca información sobre trastornos neurológicos, enfermedad hepática, trastornos de los líquidos y los electrolitos o sobre coagulopatías en estos pacientes. Nuestra investigación puede ayudar en este sentido, ya que tenemos en cuenta un gran número de comorbilidades que podrían afectar a estos pacientes. Esto puede ser importante en la práctica clínica, ya que estas comorbilidades deben considerarse a la hora de administrar los tratamientos antifibróticos de los que disponemos en la actualidad, por las interacciones farmacológicas y los posibles efectos secundarios que pueden producirse. De esta manera, algunos autores como Kreuter et al³⁸ han destacado recientemente la necesidad de desarrollar nuevos estudios que evalúen otras potenciales comorbilidades en la FPI.

Acorde con las tendencias internacionales, en nuestros estudios, hemos observado un descenso en los días de **estancia media** de los pacientes hospitalizados por FPI durante los años analizados. Este hallazgo sugiere que la gestión de la FPI mejoró en España de 2004 a 2013. Sin embargo, la disminución de la estancia media podría ser también una tendencia general en las hospitalizaciones por varias causas respiratorias y no sólo por FPI⁹⁵. También pudo deberse al aumento de la presión asistencial de las gerencias hospitalarias de favorecer las altas tempranas de los pacientes. Esta tendencia también se ha observado en Reino Unido y en Estados Unidos^{96,97}. A pesar de la reducción de los días de estancia media, en este estudio hemos apreciado también, al igual que en

otros realizados a nivel internacional⁹⁸, un aumento en el **gasto sanitario** en los ingresos hospitalarios por FPI. Este incremento del gasto podría explicarse en parte por el aumento del precio de los procedimientos a lo largo del tiempo y por el desarrollo de nuevos tratamientos específicos, más costosos, para esta enfermedad. Sin embargo, un estudio español reciente muestra que el gasto asociado a las exacerbaciones agudas de la FPI (la mayoría de ellas requerían ingreso hospitalario), representa casi el 50% del gasto total de la gestión para esta patología⁹⁹. Por lo tanto, la disponibilidad de los nuevos fármacos antifibróticos, que reducen el riesgo de las exacerbaciones agudas, podría reducir el gasto general relacionado con esta entidad. En cualquier caso, todos estos datos pueden ser muy útiles en el desarrollo de nuevos enfoques sobre planificación de la salud en el futuro y sobre el gasto sanitario en la FPI.

Siguiendo con los días de estancia media relacionados con las otras enfermedades intersticiales analizadas en nuestros estudios, la entidad que presentó más días de estancia en el hospital fue la neumonía organizada criptogénica (9 días) en comparación con la media del resto de EPID (7 días). Esto podría explicarse porque el diagnóstico de esta enfermedad generalmente se retrasa hasta que se realiza una tomografía computarizada del tórax, después de esperar la respuesta de los antibióticos, lo que hace que la estancia hospitalaria se prolongue más de lo habitual¹⁰⁰. Esta también podría ser la razón del alto coste de este trastorno. Aunque fue la histiocitosis de células de Langerhans la EPID con un costo más alto en nuestra serie, siendo la alta tasa de neumotórax que suelen presentar estos pacientes una de las razones que podría contribuir a explicar este hallazgo. De hecho, esta complicación es una de las principales razones para el ingreso hospitalario en estos enfermos¹⁰¹. La neumonía organizada criptogénica se asoció también con la tasa más alta de reingresos. Esto podría deberse a que, en la neumonía organizada criptogénica, las recurrencias de

infiltrados neumónicos son muy frecuentes. Aunque la sarcoidosis debería tener una alta tasa de reingresos por el mismo motivo, encontramos la tasa más baja en este caso, esto podría ser posible a que la mayoría de las recidivas de sarcoidosis sean tratadas como pacientes ambulatorios.

Durante los años estudiados en España, no hemos encontrado diferencias significativas en la **mortalidad intrahospitalaria** debida a la FPI, en contraste con los datos obtenidos en estudios previos realizados desde la década de los setenta hasta principios de la década de los 90 en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Alemania, Australia y Nueva Zelanda^{102,103}. En estos estudios, la mortalidad relacionada con la FPI fue mayor en varones y en personas más ancianas. En un estudio reciente del Reino Unido⁹, en el que se analizaron datos estadísticos durante más de 40 años, se observó un incremento anual del 5% en la mortalidad, ajustada por edad y género. La diferencia con nuestro estudio es que estos autores analizaron la incidencia global y no la incidencia de muerte en relación a la hospitalización. Los autores, igual que nosotras, encontraron también que la mortalidad fue mayor entre los varones y entre las personas de mayor edad. Nuestros hallazgos sobre mortalidad son difíciles de explicar, aunque podrían deberse en parte a las diferencias de codificación de las patologías en nuestro país. Otro aspecto a tener en cuenta, y que podría jugar un papel significativo en relación a la mortalidad intrahospitalaria en España, es el funcionamiento de los cuidados paliativos domiciliarios. Estos podrían influir en la probabilidad de morir en un centro hospitalario o en el propio domicilio del paciente.

Teniendo en cuenta todas las EPID analizadas en nuestros estudios, la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en los pacientes con FPI que en el resto enfermedades intersticiales. Por el contrario, Oda et al⁷¹ encontraron una mayor mortalidad en la neumonía intersticial aguda, estos autores también encontraron que el padecer cáncer de

pulmón o asociar una neumonía bacteriana durante el ingreso aumentan la mortalidad intrahospitalaria en la FPI. En un estudio coreano reciente, basado en códigos de registros diagnósticos como el nuestro, Choi et al¹⁰⁴ también observaron que los pacientes con EPID tienen un riesgo significativamente mayor de muerte que los controles sin enfermedad intersticial asociada.

En cuanto a los **procedimientos diagnósticos y terapéuticos** realizados durante el ingreso hospitalario en los pacientes con EPID, la TAC de tórax fue la prueba que se realizó con mayor frecuencia, especialmente en pacientes con neumonía organizada criptogénica. Esto podría deberse a que la neumonía organizada criptogénica es muchas veces un diagnóstico casi de exclusión, ya que es muy frecuente que se presente como una neumonía bacteriana que no responde a los antibióticos. Por lo tanto, en estas "neumonías especiales", la realización de una TAC torácica es casi de obligada realización para acercarnos a un diagnóstico más preciso. Otros procedimientos diagnósticos, como las pruebas de la función respiratoria, generalmente se desarrollan en pacientes que están en régimen ambulatorio, cuando se encuentran en su situación basal y no durante el ingreso hospitalario. Lo mismo podría haber ocurrido con el ecocardiograma y el cateterismo cardíaco derecho, que presentan un porcentaje muy pequeño en nuestros estudios. Por el contrario, se aprecia un incremento considerable en el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Existen varios estudios que demuestran que la ventilación mecánica invasiva (VMI), utilizada para tratar la insuficiencia respiratoria secundaria a la FPI, no mejora ni el pronóstico ni la supervivencia, por lo que esta podría ser la razón del empleo mucho más extendido de la VMNI en esta entidad^{105, 106}. También hemos apreciado en estos años estudiados, una disminución significativa del porcentaje de biopsias pulmonares realizadas. Será interesante ver cómo evoluciona esta tendencia en los próximos años, ya que las guías

internacionales de manejo y tratamiento de la FPI siguen estableciendo que, cuando el patrón radiológico no es claramente diagnóstico de NIU, el siguiente paso a dar es la toma de las biopsias pulmonares. Con la nueva era antifibrótica que vivimos en esta enfermedad devastadora, nos vemos obligados a ser mucho más rigurosos, y a veces agresivos, con el diagnóstico y el manejo de las EPID, por lo que el número de las biopsias pulmonares podría aumentar en los próximos años, salvo que se produzcan cambios significativos en las nuevas guías internacionales sobre FPI^{51, 107}.

4.2. Discusión del método.

A la hora de interpretar los resultados obtenidos, deberían tenerse en cuenta ciertas limitaciones y también una serie de fortalezas inherentes al método.

Los 3 trabajos publicados incluidos en esta tesis son estudios observacionales realizados utilizando información procedente del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). El CMBD es una fuente de información secundaria. Se trata de un registro de altas de los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Este fue creado por el Consejo Interterritorial a partir del “European Minimum Basic Data Set”, realizado por el grupo de trabajo de información biomédica y de la Salud del Comité de Información y Documentación Científica y Tecnológica de la Unión Europea, cuyo objetivo era normalizar la información clínica en los hospitales de la comunidad¹⁰⁸.

El CMBD es una base de datos clínico-administrativa que recoge variables socio-demográficas y clínicas a partir de los informes realizados por los facultativos en el momento del alta de los hospitales españoles¹⁰⁹. Las Comunidades Autónomas remiten los ficheros de altas con los datos que componen esta estadística. Se registran las altas

del 98% de los hospitales españoles, quedando solo un 2% de las altas sin incluir, cuyo impacto en este sentido es mínimo en los resultados de los estudios publicados¹¹⁰.

Una de las fortalezas a destacar es el amplio tamaño muestral y la duración del seguimiento de los estudios en los tres proyectos. El elevado número de ingresos incluidos mediante este método permite alcanzar una potencia estadística suficiente para detectar diferencias en variables de gran trascendencia como la mortalidad intrahospitalaria y valorar las tendencias epidemiológicas entre 2002-2014.

Las variables incluidas en nuestros estudios (contenidas en el CMBD) son, entre otras, la edad, el sexo, las fechas de ingreso y de alta, el diagnóstico principal y los secundarios, los procedimientos y las circunstancias del alta. El proceso de codificación utilizado en el CMBD hasta el 2015 es el CIE 9MC (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9^a revisión, modificación clínica)¹¹¹. Esta clasificación sirve como referencia en la mayoría de hospitales de Europa y Estados Unidos. Incluye los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, que quedan codificados de forma normalizada, lo que permite realizar comparaciones entre los distintos países. Cabe destacar como fortaleza el análisis realizado por género en los pacientes con FPI a lo largo de los proyectos. En el primer artículo se aprecia claramente la tendencia al alza de las hospitalizaciones de forma global a lo largo de los años, pero más en concreto entre los varones. Esta diferenciación entre géneros se puede observar de forma muy gráfica en el análisis "joinpoint" del primer proyecto.

El CMBD constituye un registro referente para el análisis de los casos atendidos en hospitalización y es fuente de investigación clínica y epidemiológica. Resultan interesantes los datos que aportan los tres estudios en cuanto a descenso de la estancia media a lo largo del periodo estudiado. Son interesantes igualmente los datos aportados

mediante la evaluación de las comorbilidades por el índice de Charlson y el de Elixhauser, poniéndose de manifiesto que los pacientes ingresados por FPI son progresivamente más ancianos y con mayor comorbilidad. La mayor realización de procedimientos diagnósticos (sobre todo la TAC torácica) observada a lo largo de los proyectos pone de manifiesto la adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas y del papel fundamental que juega el patrón radiológico en el diagnóstico y manejo de la FPI y de las EPID en general.

Pero este método también presenta sus limitaciones y éstas hay que tenerlas en cuenta a la hora de analizar los resultados que obtenemos. El primer posible sesgo a tener en cuenta es que estamos seleccionando diagnósticos sobre una base de datos administrativos. Por tanto, la precisión de estos diagnósticos puede verse afectada, y más aún en la FPI cuya definición ha ido modificándose a lo largo del tiempo. Además, en esta precisión también debemos tener en cuenta que desconocemos quién ha realizado ese diagnóstico al alta. No sabemos si ha sido el neumólogo o el especialista en aparato respiratorio y por supuesto desconocemos si se evaluó por un comité multidisciplinar de intersticio.

Otro problema a considerar es que trabajamos con datos de un registro, sólo disponemos de las variables que se hayan codificado, y no tenemos los datos de otras variables relevantes como la severidad de la enfermedad, la duración de la misma ni tampoco el tratamiento específico de ella, en caso de que se disponga. Este último aspecto sobre el tratamiento en otras patologías médicas podría ser muy relevante, pero en el caso de la FPI, en donde los fármacos antifibróticos se están utilizando desde su aprobación por el Ministerio de Sanidad en el año 2014- 2015, no influirían de forma significativa en el periodo de tiempo que hemos analizado porque los efectos sobre la población general se

verán en los años venideros, y será muy interesante evaluar estos resultados en estudios futuros.

Aunque una de las principales fortalezas de este método es la gran población que analiza, esto genera en sí misma un problema si quisiéramos realizar una re-evaluación de la misma. Intentar analizar otros datos médicos sobre esta población sería prácticamente imposible por lo laborioso y costoso del mismo.

Por último, en cuanto a la evaluación de la mortalidad, en los estudios publicados no se incluyen los datos de mortalidad extrahospitalaria, ya que el CMBD solo permite evaluar la mortalidad ocurrida durante el ingreso.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

5.1. Conclusiones globales

5.1.1. Los datos de nuestros estudios nacionales muestran que la **incidencia** de las hospitalizaciones por FPI ha aumentado significativamente durante el periodo de estudio analizado. La FPI es la enfermedad intersticial más frecuente dentro del gran grupo de las EPID, seguida de la sarcoidosis. Esta incidencia es mayor en varones y en pacientes de mayor edad, siendo la **prevalecia** de la FPI también mayor en el sexo masculino que en el femenino. En las hospitalizaciones dentro del grupo de las mujeres destaca por encima de todas las EPID la LAM, ya que es una enfermedad casi exclusiva del sexo femenino.

5.1.2. Las **comorbilidades** de pacientes con FPI han ido aumentando a lo largo de los años de estudio. Más concretamente, se aprecia una mayor presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, de enfermedad pulmonar crónica y de enfermedades reumatológicas en los enfermos con FPI frente a aquellos que están ingresados por otros motivos diferentes a la FPI, siendo la DM el diagnóstico secundario más frecuente asociado a la FPI.

5.1.3. Los **días de estancia media** hospitalaria, en general, han ido disminuyendo en todas estas enfermedades intersticiales a lo largo del tiempo. La neumonía organizada criptogenética es la que presenta más días de estancia media y mayor índice de reingresos, seguida de la FPI. La **mortalidad intrahospitalaria** en los pacientes ingresados por FPI se ha mantenido estable durante el periodo de tiempo estudiado. Pero estos enfermos ingresados por FPI tienen mayor riesgo de muerte intrahospitalaria que los que ingresan por otro tipo de enfermedad intersticial y que los pacientes que ingresan sin esta patología. .

5.1.4. En relación a los **procedimientos** destaca, por encima de todos, la realización de TAC torácica en todas las EPID analizadas, sobre todo en la neumonía organizada criptogenética. En cambio, las biopsias pulmonares han ido disminuyendo en estos pacientes a lo largo del tiempo, sobre todo en aquellos ingresados por FPI durante los años del estudio.

5.2. Conclusiones específicas

5.2.1. El índice de comorbilidad de Elixhauser predice mejor la mortalidad intrahospitalaria que el índice de Charlson en los pacientes ingresados por FPI.

5.2.2. El hecho de ser varón y de tener una mayor edad, son factores de riesgo de mortalidad en sí mismos para la FPI. También aumentan la mortalidad intrahospitalaria en la FPI las arritmias cardíacas, los trastornos de la circulación pulmonar, las coagulopatías, la presencia de cáncer metastásico, los trastornos neurológicos, la pérdida de peso y los trastornos hidroelectrolíticos. A destacar que la presencia de hipertensión pulmonar aumenta la probabilidad de muerte en la FPI y en la NH, pero no en la sarcoidosis.

5.2.3. El empleo de la VMNI ha aumentado progresivamente en estos pacientes, sobre en los ingresados por FPI, NH y por histiocitosis de células de Langerhan, siendo bajo el uso de la VMI en todas ellas. En relación al trasplante de pulmón, la mayor tasa de trasplante durante el ingreso hospitalario en los años analizados se ha observado en la LAM.

5.2.4. El gasto sanitario se ha incrementado durante estos años en pacientes hospitalizados por EPID. Los mayores costes se han observado en los ingresos por

histiocitosis de células de Langerhans, seguidos de cerca en aquellos hospitalizados por NOC y FPI.

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFIA

1. King TE Jr, Costabel U, Cordier JF, DoPico GA, Du Bois RM, Lynch D. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2000 Feb; 161 (2 Pt1): 646-64.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell D.M. King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2013 (6): 733-48.
3. Travis WD, King TE Jr, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15;165(2):277-304. Review.
4. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodriguez-Becerra E, Sueiro A, Vilena V; grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases. Arch. Bronconeumol. 2003 Dic; (12): 580-600.
5. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronquiolar disorders. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1277

6. De Martino E, Go RS, Vassallo R. Langerhans cells histiocytosis and other histiocytic diseases of the lung. *Clin Chest Med* 2016; 34: 421-30.
7. Torre O, Elia D, Caminati A, Harari S. New insights in lymphangioleiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170042
8. Wei P, Lu H-W, Jiang S, Fan LC, Li HP, Xu JF. Pulmonary Langerhans cells histiocytosis: case series a literature review. *Medicine* 2014; 93(23): 141
9. Johnson SR, Crozier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35:14-26
10. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:680-9
11. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111: 534-6.
12. Calandriello L, Walsh SLF. Imaging for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 417-36
13. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165-72.
14. Walsh S, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou K, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 123-30

15. Ancochea J, Xaubet A, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch. Bronconeumol 2013, 49(8):343-53
16. Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, Coppola A, Sergiacomi G, Fusco A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:191–7
17. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med 2009;103:1122–9
18. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smitch CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax 2006;61:980–5
19. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smitch CJ, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. Thorax 2011;66:462–7
20. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E.. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. Respir Med 2014;108:793–9
21. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study. Chest 2010;137:129–37.
22. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:810–

23. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:773–9.
24. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:64–70
25. Lettieri CJ, Nathan SD , Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006 (129):746–52.
26. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 2007 (132) 998–1006.
27. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. The impact of Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–99.
28. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M, Oltmanns U, Palmowski K, Hoffmann H et al., Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015 Jan 5;31(4):266-74
29. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantocco P et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015 (147) 157–64.

30. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med* 2007; 101: 2534–40.
31. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Nakazawa J, Harada R, Kawaharada N, Higami T. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 254–61.
32. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–93.
33. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 153–57.
34. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222–31.
35. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martínez FL, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul; 1(5): 369–76.
36. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med* 2014 Mar 1; 21(2): 81–5.
37. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4): 1113-30

38. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwyl J, Oltmanns U, Muley T et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016; Mar 29; 11(3): e0151425.
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83
40. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-40
41. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICM-9-CM administrative data: a response. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1081-1082.
42. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Further evidence concerning the use of a comorbidity index with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1085-90.
43. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson Comorbidity Index. *Meth Inform Med* 1993; Nov 32 (5): 382-7.
44. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; Feb 15; 183 (4): 431-40.
45. King TE Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; May 29; 370(22): 2083-92.

46. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.
47. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myärniemi M . Idiopathic pulmonary fibrosis – a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med* 2013; Aug 20; 13: 53.
48. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015 Sep; 46 (3): 795–806.
49. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez 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*. 2011 Mar 15;183(6):788-824
50. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical practice Guideline . *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19
51. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):138-53
52. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ , et al. Diagnosis of Idiopathic pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.

53. Ministerio de Sanidad. Resolución 1/92 sobre el Conjunto Mínimo Básico de Datos. Madrid, 92
54. Instituto de Información sanitaria. Conjunto Mínimo Básico de Datos. Ministerio de Sanidad. Disponible en : <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>.
55. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study. *Chest* 2010. Jan;137(1):129-37
56. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, Wogelius P, Beiderbeck A et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BCM Pulm Med* 2008 Nov 4; 8:24.
57. Von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003 Apr;97 (4):428-35.
58. Agostini C, Albera C, Bariffi F, De Palma M, Harari S, Lusuardi M, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001 Aug;56(4):364-8.
59. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 Oct (4):967-72.
60. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, VRGT Working group on Interstitial lung diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg.* 2001; 56 (3):163-72.
61. López de Andrés A, Hernández-Barrera V, López R, Martín-Junco P, Jiménez-Trujillo I, Alvaro-Meca A, et al. Predictors of in-hospital mortality following major

lower extremity amputations in type 2 diabetic patients using artificial neural networks, BMC Med. Res. Meth. 2016 Nov 22; 16(1):160.

62. Austin PC, Stanbrook MB, Anderson GM, Newman A, Gershon AS. Comparative ability of comorbidity classification methods for administrative data to predict outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Ann. Epidemiol. 2012 Dec;22(12):881-7.

63. Raimundo K, Chang E, Broder MS, Alexander K, Zazzali J, Swigris JJ. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med 2016 Jan 5;16:2.

64. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? Respir Med 2014 Apr; 108 (4):647–53.

65. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Courtney Hayflinger D, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Econ. 2012;15(5):829-35

66. Hubbard RB , Smith , Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008 Dec 15;178(12):1257-61.

67. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. Eur Respir J. 2007 Oct;30(4):715-21.

68. Bodlet A, Maury G, Jamart J, Dahlqvist C. Influence of radiological emphysema on lung function test in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2013.Nov 107(11):1781-8.

69. Karampitsacos T, Tzouvelekis A, Chrysikos S, Bouros D, Tsangaris I, Fares WH. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 Jun; 50:38-46.
70. Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration.* 2011; 82 (3):294-304.
71. Oda K, Yatera K, Fujino Y, Kido T, Hanaka T, Sennari K et al. Respiratory comorbidities and risk of mortality in hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2018Jan; 56(1):64-71.
72. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maître S, Parent F, Le Gall C et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan; 161 (1):216-23.
73. Papiris A, Triantafilidou C, Manali E, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med* 2013 Feb; 7 (1):19-31
74. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension, *Chest* 2009 Jul;136(1):10-5.
75. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013 Jul;144(1):234-40.
76. Suzuky A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Invest.* 2017 Mar;55(2):94-103

77. Otsuka H, Sugino K, Hata Y, Makino T, Koezuka S, Isobe K et al. Clinical features and outcomes of patients with lung cancer as well as combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Mol Clin Oncol.* 2016 Sep; 5 (3): 273-8.
78. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker B, Ley B, Lee JS, Abbritti M et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013 Jul; 144(1):234-40.
79. Ye Q, Huang K, Ding Y, Lou B, Hou Z, Dai H, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127 (3):469-74.
80. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010 Jul;15(5):843-8.
81. Sato S, Tanino Y, Misa K, Fukuhara N, Nikaido T, Uematsu M, et al. Identification of clinical phenotypes in idiopathic interstitial pneumonia with pulmonary emphysema. *Intern. Med.* 2016;55(12):1529-35.
82. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med.* 2000; 342 (26): 1969-78.
83. Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Müller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and its follow up. *Eur Respir J.* 2000; 16 (1):56-60.

84. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansel DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004 Aug; 232 (2):560-7.
85. Enomoto T, Usuki J, Azuna A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003 Jun;123 (6):2007-11.
86. Garcia-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Perez-Padilla R, Fernández-Plata MR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med* 2010 Feb;104 (2):305-9.
87. Richeldi L, Davies HR, Ferrera G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD002880.
88. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009 Jun; 103 (6):927-31.
89. García-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Pérez-Padilla R, Fernández-plata MR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, et al. Risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control stydy. *Respir Med*. 2010 Feb; 104 (2): 305-9
90. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004 Mar 4;350(10):1005-12.

91. Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortuné I, Cynober L, Gérard-Boncompain M et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest*. 2004 Aug;126(2):540-6.
92. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH, Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary disease. *Chest*. 2007 May;131(5):1448-53.
93. Kishaba T, Nagano H, Nei Y, Yamashiro S. Body mass index-percent forced vital capacity respiratory-hospitalization: new staging for idiopathic pulmonary fibrosis patients. *J. Thorac. Dis.* 2016 Dec;8(12):3596-3604.
94. Gries CJ, Bhadriraju S, Edelman JD, Goss CH, Raghu G, Mulligan MS. Obese patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a higher 90-day mortality risk with bilateral lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2015 Feb;34(2):241-6.
95. De Miguel Díez J, Jimenez-García R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014 Oct;44 (4):942–50.
96. Navaratnam V, Fogarty AW, Glendening R, McKeever T, Hubbard RB. The increasing secondary care burden of idiopathic pulmonary fibrosis: hospital admission trends in England from 1998 to 2010. *Chest* 2013 Apr;143 (4):1078–84.
97. Fioret D, Mannino D, Roman J. In-hospital mortality and costs related to idiopathic pulmonary fibrosis between 1993 and 2008. *Chest* 2011;140:1038A

98. Collard HR, Chen SY, Yeh WS, Li Q, Lee YC, Wang A, et al. Health care utilization and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in U.S. Medicare beneficiaries aged 65 years and older. *Ann Am Thorac Soc* 2015 Jul;12 (7):981–7.
99. Morell F, Esser D, Lim J, Stowasser S, Villacampa A, Nieves D, et al. Treatment patterns, resource use and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain-results of a Delphi Panel. *BMC Pulm Med* 2016 Jan 12; 16:7.
100. Possamai C, Corbanese U. Slow-resolving pneumonia secondary to bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999 Jul;43(6):684-6
101. Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med*. 2017; 85 (5):277-89.
102. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 May;153 (5):1548–52.
103. Hubbar R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996 Jul;51(7):711–6.
104. Choi WI, Park SH, Dauti S, Park BJ, Lee CW. Interstitial lung disease and risk of mortality: 11-year nationwide population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Jan1;22 (1):100-5.
105. Lindell KO, Liang Z, Hoffman LA, Rosenzweig MQ, Saul MI, Pilewski JM, et al. Palliative care and location of death in decedents with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015 Feb;147(2):423–9.

106. Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugière O, Marceau A, Jebara K G, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001 Jul; 120 (1):213–9
107. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ , et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68
108. Aledo Serrano A, Valero Bonilla F, Reyna Amor MJ, Calleja Toledano P. Manual AMIR para OPE 2015 CAM Facultativos Especialistas.1a Ed.2015 p77.
109. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos, Hospitales del INSALUD <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/> CMBD- 2001. htm (Accessed February 10, 2017).
110. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de enfermedades 9 revisión,modificación clínica, 1994.
111. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad-Gabinete de Prensa. Available from: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3552>.

7. ANEXO



D. José Luis del Barrio Fernández, como Secretario del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos

CERTIFICA que:

El Proyecto de Investigación con el título: “**TENDENCIAS EN LA HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES DIFUSAS**” y cuyo investigador principal es don Fernando Pedraza Serrano, **NO NECESITA** certificado del Comité Ética de la Investigación dada la naturaleza de dicha investigación al encontrarse dentro de lo expuesto en el segundo párrafo del punto 5 de la Orden SAS /3470/2009 de 16 de diciembre y no hallarse dentro de los supuestos establecidos en el artículo 2.e) de la Ley 14/2007, de 3 de junio, de Investigación Biomédica.

Móstoles, 21 de junio de 2018

Fdo.: José Luis del Barrio Fernández





FORMULARIO SOLICITUD DE EXTRACCIÓN DE DATOS DEL RAE-CMBD

ANEXO de Contenidos y definiciones de las variables de las bases de datos del RAE-CMBD

A.1) CMBD – Estructura y longitud de campos de la base de datos – hasta 2015 inclusive

Campos CMBD-H	observaciones	Campos CMBD-AAE (desde 2005)	observaciones
Año = 4		Año = 4	
Hospital Recodificado = 30		Hospital Recodificado = 30	
Comunidad Autónoma = 2	Tabla I	Comunidad Autónoma = 2	Tabla I
Grupo hospital = 1	Tabla II	Grupo hospital = 1	Tabla II
Tipo hospital = 1		Tipo hospital = 1	
Grupo clúster = 2	Tabla II	Grupo clúster = 2	Tabla II
Historia Recodificada = 30		Historia Recodificada = 30	
CIP Recodificado = 30	desde 2012	CIP Recodificado = 30	desde 2012
Fecha de nacimiento = 8		Fecha de nacimiento = 8	
Sexo = 1		Sexo = 1	
CCAA Residencia = 2		CCAA Residencia = 2	
Régimen Financiación = 1		Régimen Financiación = 1	
Fecha de ingreso = 8		Tipo Ingreso = 1	
Tipo Ingreso = 1		Fecha de contacto = 8	
Fecha de alta = 8		Tipo contacto = 1	
Tipo Alta = 1		Tipo Alta = 1	
Diagnóstico Principal = 6		Diagnóstico Principal = 6	
Diagnósticos S (2-14) = 6		Diagnóstico (2-5) = 6	
Morfologías (1-3) = 14		Procedimiento (1-10) = 5	
Fecha de Intervención = 8		Servicio = 3	
Procedimiento (1-20) = 5		Código Postal = 5	
Servicio = 3	desde 2005-Tabla III	GRD -IR	*
Código Postal = 5		Tipo GDR IR = 1	*
Edad = 3	calculados	Tipo PROCESO IR = 1	*
Reingreso = 1	calculados		
Estancia = 3	calculados		
GDR AP = 3	*		
CDM AP = 2	*		
Tipo GDR AP = 1	*		
GDR APR = 3	*		
CDM APR = 2	*		
Tipo GDR APR = 1	*		
Nivel Severidad = 1	*		
Nivel Mortalidad = 1	*		
Peso Español (13)	**		
Coste = 14	**		

(*): los campos relacionados con GRD se obtienen con base en la versión en vigor para el año de referencia
Bajo licencia comercial 3M™ CGS (Core Grouping Software)

(***) dato estimado para el GRD en el proceso de estimación de los pesos y costes hospitalarios para el año de referencia (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social)



A.2.- CMBD: : descripción/categorías de las variables (HASTA 2015 INCLUSIVE):

AÑO: Año de Alta/contacto

HOSPITAL: Código del centro según Catálogo Nacional de Hospitales – DATO ANONIMIZADO

CCAA: Código de la Comunidad Autónoma del hospital o de Residencia del paciente (ver tabla 1 más abajo)

Tipo Hospital: 1. Red de hospitales del SNS (incluye red de utilización pública y hospitales con concurso sustitutorio) / 2. privados

Grupo Hospital: Según número de camas (ver tabla 2 abajo)

Grupo Clúster: Según clasificación por conglomerados (ver tabla 2 más abajo)

HISTORIA: Número de historia clínica del paciente – DATO ANONIMIZADO

CIP: Código de Identificación Personal de la Tarjeta Sanitaria – DATO ANONIMIZADO

Fecha de nacimiento: ddmmaa (igual formato en fecha de alta, fecha de ingreso y fecha de intervención)

SEXO: 1. Varón / 2. Mujer / 3. Indeterminado / 9. No especificado

Código postal: Del domicilio habitual del paciente (residentes en países extranjeros se utilizará 53 O 54 seguido del código ISO del país y se desconoce el país de residencia se anotará 53000/54000)

Régimen de financiación: 1. Seguridad Social / 2. Corporaciones locales/Cabildos insulares / 3. Mutuas de Asistencia Sanitaria /4. Accidentes de trabajo / 5. Accidentes de tráfico / 6. Privado / 7. Financiación mixta / 8. Otros / 9. Desconocido

SERVICIO: Se refiere al servicio responsable del alta hospitalaria del paciente / de la atención (AAE)

Diagnóstico Principal y Secundario: Codificados con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9 revisión Modificación Clínica (CIE9MC) según versión vigente en el año de alta

Procedimientos: Quirúrgicos, obstétricos u otros: códigos CIE9MC según versión vigente en el año de alta

Morfología de las neoplasias: Códigos CIE9MC según versión vigente en el año del alta

Tipo de Ingreso: 1. Urgente / 2. Programado / 9. otros-desconocido

Tipo de Alta: 1. Domicilio / 2. Traslado a otro Hospital / 3. Alta voluntaria 4. Éxodo / 5. Traslado a centro sociosanitario / 9: otros-desconocido

Reingreso: 1. Reingreso (para un mismo paciente, centro y año en los 30 días tras una alta previa)/ 2. nuevo episodio



B.1.- RAE-CMBD –Estructura de la base de datos – desde 2016 inclusive

Nombre variable/campo	Descripción /observaciones	
Año	año de referencia del registro	
Centro Recodificado	código centro ANONIMIZADO	
Comunidad Autónoma	código INE	
Tipo Centro N4	según finalidad asistencial (REGCESS)	
SNS/No SNS	pertenencia/no red hospitales SNS	
Grupo Hospital	según número camas	
Grupo Cluster	según cluster (ver glosario términos)	
Historia Recodificada	número historia ANONIMIZADO	
CIP Recodificado	código identificación personal ANONIMIZADO	
Tipo CIP	tipo de identificador personal	*
Fecha de nacimiento		
Edad	en años	
Sexo		
País Nacimiento		*
País Residencia		*
CCAA Residencia		
Provincia Residencia		
Código Postal Residencia		
Municipio Residencia	variable alternativa (si no hay código postal)	*
Fecha de Inicio contacto		
Fecha de Ingreso	fecha-hora de orden de ingreso desde urgencias	*
Fecha de Fin Contacto	fecha Alta (en episodio de hospitalización)	
Fecha de Intervención	para procedimiento principal (P1)en QUIR	
Tipo contacto	modalidad asistencial	*
Tipo Alta		
Tipo Visita	para Hospital de Dia	*
Régimen Financiación		
Procedencia		*
Circunstancia de Contacto		
Servicio		
Continuidad Asistencial		*
Ingreso en UCI	para tipo contacto hospitalización	*
Días UCI	para tipo contacto hospitalización	*
Estancia Días	calculada (fecha fin contacto-fecha inicio contacto)	
Diagnóstico Principal	Codigo CIE10ES - Diagnósticos año vigor	
Diagnósticos 2-20	Codigo CIE10ES - Diagnósticos año vigor	
POA Diagnóstico Principal	condición al inicio contacto (presente o no)	
POA Diagnósticos 2-20	condición al inicio contacto (presente o no)	
Procedimientos 1-20	Codigo CIE10ES - Procedimientos año vigor	
Procedimientos Externos 1-6	Codigo CIE10ES - Procedimientos año vigor	
Morfología 1-6	Código CIE-O-3v1	
GRD APR	Grupo APR-GRD según la versión en vigor **	**
CDM APR	Categoría Diagnóstica Mayor	**
Tipo GRD APR	Tipo proceso Q/M	**



Nivel Severidad APR	Nivel de gravedad/severidad (1 a 4)	**
Riesgo Mortalidad APR	Nivel de Riesgo de Mortalidad (1 a 4)	**
Peso Español APR	para cada GRD y nivel de severidad	***
Coste APR	para cada GRD y nivel de severidad	***

(*) variables nuevo modelo de datos del CMBD (RAE-CMBD) a partir de 2016

(**); los campos relacionados con GRD se obtienen con base en la versión en vigor para el año de referencia bajo licencia comercial 3M™ CGS (*Core Grouping Software*)

(***) dato estimado para el GRD y nivel severidad en el proceso de estimación de los pesos y costes hospitalarios para el año de referencia (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social)



B.2.- RAE- CMBD: descripción/categorías de las variables (DESDE 2016) – ESTRUCTURA FICHERO

INTERCAMBIO -Ver Anexo II Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada

Número	NOMBRE VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VALORES ¹	FORMATO	LONGITUD	OBSERVACIONES
1	TIP_CIP	Tipo de código de Identificación Personal	1. Código de identificación Personal de la CA 2. Tarjeta Individual Sanitaria del SNS 3. Código de Identificación MUFACE/ISFAS/MUGEJU 4. Tarjeta Sanitaria Europea 5. DNI 6. Pasaporte 9. Desconocido	Carácter	1	
2	CIP	Código de identificación personal		Carácter	16	anonymizados
ano 3	HISTORIA	Número de Historia Clínica		Carácter	20	anonymizados
4	FECNAC	Fecha de nacimiento		Fecha (ddmmaa)	8	
5	SEXO	Sexo	1. Varón 2. Mujer 9. No especificado	Carácter	1	
6	PAIS_NAC	Código ISO del país de nacimiento	Ver Anexo II d Real Decreto 69/2015	Carácter	3	Código ISO. En caso de no conocerse se codificará ZZZ
7	RESIDE_CP	Código postal del domicilio		Carácter	5	53+ código ISO país para residentes en el extranjero
8	RESIDE_MUNI	Código de municipio del domicilio	Ver listado municipios iNE	Carácter	6	53+ código ISO país para residentes en el extranjero
9	REGFIN	Régimen de financiación	1. Sistema Nacional de Salud (SNS) 2. Reglamentos europeos y convenios bilaterales 3. Mutualidades de funcionarios del estado y otras AAPP 4. Mutuas colaboradoras con la Seguridad Social 5. Accidentes de tráfico 6. Financiación privada directa (personas físicas) 7. Financiación privada mediante seguro privado (Compañías de seguro sanitario) 8. Asistencia sanitaria transfronteriza 9. Otros y Desconocido	Carácter	1	
10	FECINICONT	Fecha y hora de inicio del contacto		Fecha (ddmmaa aa hhmi)	13	
11	FECINGHOSP	Fecha y hora de curso de la orden de ingreso del/de la paciente –		Fecha (ddmmaa aa hhmi)	13	Ingresos procedentes de urgencias
12	TIPONT	Tipo de contacto	1 Hospitalización 2. Hospitalización a domicilio 3. Hospital de día médico 4. Cirugía ambulatoria 5. Procedimientos ambulatorios de especial complejidad 6. Urgencias 8. Otros	Carácter	1	



13	TIPVISITA	Tipo de la visita	1. Contacto inicial 2. Contacto sucesivo 9. Desconocido	Carácter	1	Para Hospital de día
14	PROCEDENCIA	Solicitante del contacto	10. Atención Primaria 21. Servicios del propio hospital: Urgencias 22. Servicios del propio hospital: Cirugía ambulatoria 23. Servicios del propio hospital: Hospital de día médico 24. Servicios del propio hospital: Hospitalización 25. Servicios del propio hospital: Hospitalización a domicilio 26. Servicios del propio hospital: Procedimientos de especial complejidad 27. Servicios del propio hospital: Consultas 28. Otros servicios 30. Servicios de otro hospital/centro sanitario 40. Por iniciativa del/de la paciente 50. Emergencias medicas 60. Centro sociosanitario 70. Por orden judicial 80. Otros 90. Desconocido	Carácter	2	
15	CIRCONT	Circunstancias del contacto	1. No programado 2. Programado 9. Desconocido	Carácter	1	
16	SERVICIO	Código del Servicio	Ver Anexo II b Real Decreto 69/2015	Carácter	3	
17	FECFINCONT	Fecha y hora de fin del contacto		Fecha (ddmmaaaa hhmi)	13	
18	TIPALT	Destino tras el contacto	1. Domicilio 2. Traslado a otro Hospital 3. Alta voluntaria 4. Exitus 5. Traslado a centro sociosanitario 8. Otros 9. Desconocido	Carácter	1	
19	DISPOSITIVO CONTINUIDAD	Continuidad asistencial	1. No precisa 2. Hospitalización en el propio hospital 3. Hospitalización a domicilio 4. Hospital de día médico 5. Urgencias 6. Consultas 8. Otros 9. Desconocido	Carácter	1	
20	FECINT	Fecha y hora de la intervención		Fecha (ddmmaaaa hhmi)	13	
21	UCI	Ingreso en UCI	1. SI 2. NO	Carácter	1	Hospitalización solo
22	DIAS_UCI	Días de estancia en UCI		Numérico	3	Hospitalización solo
23	D1	Diagnóstico Principal		Carácter	8	CIE10ES



MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

24	POAD1	Marcador POA del diagnóstico principal Diagnóstico Principal presente al ingreso	S. SI N. NO D. Desconocido I. Indeterminado clínicamente E. Exento	Carácter	1	
25	D2 - D20	Diagnósticos secundarios (hasta un máximo de 19)		Carácter	8	CIE10ES
26	POAD2 - POAD20	Marcador POA de los diagnósticos secundarios Diagnóstico presente al ingreso	S. SI N. NO D. Desconocido I. Indeterminado clínicamente E. Exento	Carácter	1	
27	PROC1- PROC20	Procedimientos en el centro (1 al 20)		Carácter	7	CIE10ES
28	PROCEXT1 - PROCEXT6	Procedimientos en otros centros (1 al 6)		Carácter	7	CIE10ES
29	M1 M6	Morfología de neoplasias (1 a 6)		Carácter	7	CIEO-3_v1
30	CEN_SAN	Centro sanitario		Carácter	9	Código del Catálogo Nacional de hospitales o del REGCESS - <i>anonymizado</i>
31	CCAA	Comunidad Autónoma	Ver Anexo II c. Real Decreto 69/2015	Carácter	2	



C1: : TABLAS DE CÓDIGOS CMBD –RAE

TABLA 1.- CÓDIGOS COMUNIDADES AUTÓNOMAS (CC.AA.) CMBD/RAE-CMBD

- 1 ANDALUCÍA
- 2 ARAGÓN
- 3 ASTURIAS (PRINCIPADO DE)
- 4 BALEARS (ILLES)
- 5 CANARIAS
- 6 CANTABRIA
- 7 CASTILLA Y LEÓN
- 8 CASTILLA-LA MANCHA
- 9 CATALUÑA
- 10 COMUNIDAD VALENCIANA
- 11 EXTREMADURA
- 12 GALICIA
- 13 MADRID (COMUNIDAD DE)
- 14 MURCIA (REGION DE)
- 15 NAVARRA (COMUNIDAD FORAL DE)
- 16 PAÍS VASCO
- 17 RIOJA (LA)
- 18 CEUTA
- 19 MELILLA

0: código para pacientes con CCAA residencia en el extranjero -

99: código para pacientes con residencia desconocida

TABLA 2.- CLASIFICACION DE HOSPITALES CMBD/RAE-CMBD

Grupo de Hospitales: con las siguientes categorías según número de camas:

- 1 : Menos de 200 Camas
- 2 : 200-500 Camas
- 3 : 501-1000 Camas
- 4 : Más de 1000 Camas

Clúster de Hospitales: según agrupación de hospitales en conglomerados¹ teniendo en cuenta diferentes variables de dotación, oferta de servicios, actividad, complejidad e intensidad docente, que establece las siguientes cinco categorías de hospitales generales:

- **1:** Pequeños hospitales comarcales, con menos de 150 camas de media, sin apenas dotación de alta tecnología, pocos médicos y escasa complejidad atendida
- **2:** Hospitales generales básicos, tamaño medio menor de 200 camas, mínima dotación tecnológica, con algo de peso docente y complejidad atendida algo mayor.
 - **3:** Hospitales de área, de tamaño medio en torno a 500 camas. Más de 50 médicos MIR y 269 médicos de promedio. Complejidad media (1,5 servicios complejos y 1,01 case mix).
- **4:** Grupo de grandes hospitales, pero más heterogéneos en dotación, tamaño y actividad. Gran intensidad docente (más de 160 MIR) y elevada complejidad (4 servicios complejos de media y case mix mayor de 1,20).
- **5:** Hospitales de gran peso estructural y mucha actividad. Oferta completa de servicios. Más de 680 médicos y en torno a 300 MIR. Incluye los grandes complejos hospitalarios.
- *El resto aparecen en la categoría 6 (no agrupables/no clasificados)*

¹Clasificación de hospitales públicos españoles mediante el uso del análisis de conglomerados, realizado por el departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión de la Universidad de Las Palmas (2007)



TABLA 3: CODIGOS DE SERVICIO – REGISTRO DE ALTAS (CMBD –hasta 2015¹)

Cód.	Descripción	Cód.	Descripción
ACL	Análisis Clínicos	NFC	Neurofisiología Clínica
ACV	Angiología y Cirugía Vascular	NML	Neumología
ADM	Admisión	NRC	Neurocirugía
ALG	Alergología	NRL	Neurología
ANR	Anestesia y Reanimación	OBG	Obstetricia y Ginecología
APA	Anatomía Patológica	OBS	Obstetricia
BCS	Banco de Sangre	OFT	Oftalmología
BIO	Bioquímica Clínica	ONC	Oncología Medica
BIS	Bienestar Social	ONR	Oncología Radioterápica
CAR	Cardiología	ORL	Otorrinolaringología
CCA	Cirugía Cardiaca	OTR	Otros
CCI	Cirugía Cardiaca Infantil	PED	Pediatría
CCN	Centros Concertados	PSC	Psicología
CIR	Cirugía General y Digestiva	PSQ	Psiquiatría
CMF	Cirugía Maxilofacial	RAD	Radiología
CPE	Cirugía Pediátrica	RAI	Radiología Intervencionista
CPL	Cirugía Plástica y Reparadora	RDT	Radioterapia
CSI	Cirugía sin ingreso	REH	Rehabilitación
CTO	Cirugía Torácica	REU	Reumatología
DCL	Documentación Clínica	TRA	Traumatología y C. Ortopédica
DER	Dermatología	UCP	Unidad de Cuidados Paliativos
DIE	Dietética	UDO	Unidad del Dolor
DIG	Digestivo	UEN	Unidad de Enfermería
END	Endocrinología	URG	Urgencias
EST	Estomatología	URO	Urología
FAC	Farmacología Clínica	UTR	Unidades de Extr.y Trasplantes
FAR	Farmacia	UTX	Unidad de Desintoxicación
GEN	Genética	UCE	Unidad de Corta Estancia
GIN	Ginecología	ULE	Unidad de Larga Estancia
GRT	Geriatría	ULM	Unidad de Lesionados Medulares
HAD	Hospitalización a Domicilio	URH	Unidad de Resolución Hospitalaria
HDD	Hospital de día	USO	Unidad del Sueño
HDG	Hospital de día geriátrico		
HDH	Hospital de día hematológico		
HDM	Otro hospital de día médico		
HDO	Hospital de día oncológico		
HDP	Hospital de día psiquiátrico		
HDS	Hospital de día SIDA		
HEL	Hematología Laboratorio		
HEM	Hematología Clínica		
INF	Enfermedades infecciosas		
INM	Immunología		
LAB	Laboratorios		
LIT	Litotricia		
MFC	Medicina Fam.y Comunitaria		
MIC	Microbiología y Parasitología		
MIN	Medicina Intensiva Neonatal		
MIP	Medicina Intensiva Pediátrica		
MIR	Medicina Interna		
MIV	Medicina Intensiva		
MNU	Medicina Nuclear		
MPR	Medicina Preventiva		
NEF	Nefrología		
NEO	Neonatología		

(1) Listado de servicios de RAE-CMBD (a partir de 2016) disponible en [Anexo II b](#) Real Decreto 69/2015

