

Tendencia de la mortalidad por fibrosis pulmonar idiopática en Chile

LAURA MENDOZA I.***, PATRICIA MATUS C.*,
NICOLÁS VALDÉS O.*** y GABRIEL CAVADA CH.****

Trend in idiopathic pulmonary fibrosis in Chile

Background: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is one of the chronic respiratory diseases in adults with the greatest impact and high case fatality rate. Various epidemiological studies show progressive trends towards increasing IPF mortality rates. In Chile there are no national reports on country and regional trends in IPF mortality rates. The objective of this study is to determine trends in mortality due to IPF in Chile from year 2002 to 2015. **Method:** Epidemiological study of ecological design based on information from public databases of vital statistics of the Department of Health Statistics and Information (DEIS) and the National Institute of Statistics (INE) of the Ministry of Health of Chile. Crude mortality rates due to IPF in the population aged 45 years and over in both sexes were obtained from years 2002 to 2015. Besides the adjusted mortality rates for sex and age by region, the monthly frequency of IPF deaths during the same period and the average mortality rates by Chilean regions were calculated. **Results:** A progressive increasing trend in the crude national IPF mortality rate was observed between years 2002 to 2015, which went from 18.5 deaths per 100,000 inhabitants in 2002 to 24.6 deaths per 100,000 inhabitants in 2015 with a slope of ascent per year of +0.27 per 100,000 inhabitants ($p = 0.013$); female rates were higher than men rates, but without differences in the slopes between sexes; in the vast majority of the regions the rates showed significant upward trends with the higher ones in the northern regions of Chile. A seasonal behavior of the death's frequency was observed being the highest in the winter term. **Conclusions:** Mortality rates due to IPF in Chile show a progressive upward trend, with marked regional differences which leads to consider, among other factors, environmental influence and air and soil contamination that should be investigated to carry out public health interventions that allow reducing the mortality of this disease in our country.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Humans; Data management; Epidemiologic Studies; Vital Statistics; Chile.

Resumen

Introducción: La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una de las enfermedades respiratorias crónicas del adulto de mayor impacto y letalidad, diversos estudios epidemiológicos muestran tendencias progresivas al aumento de las tasas de mortalidad por FPI. En Chile no existen reportes sobre las tendencias de las tasas de mortalidad por FPI. El objetivo del presente estudio es determinar las tendencias de la mortalidad por FPI en Chile entre los años 2002 y 2015. **Método:** Estudio descriptivo de diseño ecológico, a partir de la información de bases de datos secundarias de libre disposición de las estadísticas vitales del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) de Ministerio de Salud de Chile entre los años 2002 y 2015 se obtuvieron las tasas crudas de mortalidad por fibrosis pulmonar idiopática en población de 45 años y más en ambos sexos y las tasas ajustadas por sexo y edad por regiones, se calculó también la frecuencia

* Facultad de Medicina, Departamento de Epidemiología y Estudios en Salud, Universidad de Los Andes.

** Hospital Clínico Universidad de Chile.

*** Facultad de Enfermería y Obstetricia, Universidad de Los Andes.

**** Facultad de Medicina Universidad de Chile y Facultad de Medicina Universidad Finis Terrae.

mensual de las muertes por FPI y se compararon las tasas medias de mortalidad por regiones. **Resultados:** Se observó un incremento progresivo de la tasa nacional cruda de mortalidad por FPI entre los años 2002 a 2015, la que fue de 18,5 fallecidos por 100.000 habitantes en el año 2002 hasta 24,6 fallecidos por 100.000 habitantes en el año 2015 con una pendiente de ascenso por año de +0,27 por 100.000 habitantes ($p = 0,013$). En las mujeres las tasas fueron más altas que en los hombres, pero las pendientes de ascenso no presentaron diferencias entre sexos. En la gran mayoría de las regiones las tasas ajustadas presentaron tendencias significativas al ascenso y las tasas medias más altas se presentaron en las regiones del norte de Chile. Se observó un comportamiento estacional de las muertes siendo las frecuencias más altas en los meses de invierno. **Conclusiones:** Las tasas de mortalidad por FPI en Chile presentan una tendencia progresiva al aumento, con marcadas diferencias regionales lo que lleva a considerar, entre otros factores, influencia ambiental y contaminación del aire y de suelos que se debieran investigar para poder realizar intervenciones de salud pública que permitan reducir la mortalidad de esta enfermedad en nuestro país.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Seres Humanos; Manejo de datos; Estudios Epidemiológicos; Estadísticas vitales; Chile.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad respiratoria crónica y progresiva. Se define como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica de origen desconocido que se presenta casi exclusivamente en adultos. Se caracteriza por disnea de esfuerzo y deterioro de la función pulmonar, ambos progresivos, y se asocia con patrón histopatológico y radiológico de neumonía intersticial usual (UIP, *Usual Interstitial Pneumonia*)¹. Es la más letal de las enfermedades intersticiales pulmonares², con una sobrevida media de 2 a 5 años una vez efectuado el diagnóstico³.

La FPI debiera ser considerada en el diagnóstico diferencial en todo adulto con disnea de esfuerzo sin causa establecida, se presenta con frecuencia acompañada de tos, hallazgo de auscultación de crepitaciones pulmonares e hipocratismo digital al examen físico⁴. La incidencia de la FPI aumenta con la edad, aunque se presenta con más frecuencia entre la sexta y la séptima década de vida^{5,6}, siendo infrecuente que se presente antes de los 40 años. Se describe que es más frecuente en hombres que mujeres^{2,6} y en alrededor de 50% de los pacientes con FPI, tanto hombres como mujeres, hay historia previa o actual de tabaquismo. No se ha establecido la influencia de factores geográficos, étnicos, culturales o raciales⁴.

La historia natural de la FPI la describe como una condición de curso lento, con disnea de esfuerzo progresiva que al comienzo sólo aparece con esfuerzos mayores, pero que empeora gradualmente hasta llegar a ser invalidante, junto con deterioro funcional respiratorio también lentamente progresivo hasta llegar a la muerte

por falla respiratoria o complicación de alguna comorbilidad como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer pulmonar⁷. Debido a que los síntomas de la FPI son inespecíficos y lentamente progresivos es frecuente que el diagnóstico se retrase, dado que se atribuyen muchas veces a enfermedades más comunes como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o el asma. Se estima que el retraso en el diagnóstico de los pacientes con FPI es de 1 a 2 años en promedio².

El diagnóstico de la FPI se establece actualmente según criterios clínicos preestablecidos, requiriendo además la exclusión de otras causas de neumonía intersticial fibrosante y la presencia en la tomografía computada de tórax de alta resolución o en la biopsia pulmonar quirúrgica de patrón característico o muy probable de UIP. En el año 2000 un panel de expertos publicó por primera vez un consenso internacional que representó conjuntamente a la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS)¹ contribuyendo a estandarizar globalmente el proceso diagnóstico de la FPI. En el año 2011 se publicó un segundo consenso de las mismas sociedades científicas enfocado en el manejo terapéutico de la enfermedad, pero manteniendo los mismos criterios para el diagnóstico^{8,9}. El establecimiento de consensos internacionales para la FPI ha contribuido a mejorar el diagnóstico y manejo de esta condición, como también a desarrollar líneas de investigación y de enfoque terapéutico promisorias en los últimos años¹⁰.

Las opciones de tratamiento para la FPI siempre han sido escasas y sin beneficios clínicos significativos para los pacientes, lo cual explica por qué esta condición respiratoria crónica es una de las principales enfermedades respiratorias con indicación de trasplante pulmonar junto con

la EPOC y la fibrosis quística. Durante muchos años se utilizaron tratamientos farmacológicos que asociaban los corticoides orales a medicamentos inmunosupresores, sin demostrarse beneficios sobre la progresión de la enfermedad y con frecuentes complicaciones, sobre todo de tipo infecciosas, que generaban hospitalizaciones y muertes^{4,9,11}. Actualmente existen opciones de medicamentos antifibróticos que parecen enlentecer el deterioro progresivo de la función pulmonar en la FPI, sin demostrarse aun efectos consistentes sobre su pronóstico y mortalidad^{4,9}.

En estudios epidemiológicos en Europa y Estados Unidos se describe aumento progresivo de incidencia, prevalencia y mortalidad de la FPI^{3,12,13}. Coultas et al., en un estudio publicado en el año 1996, sugieren la presencia de subestimación de la incidencia y mortalidad de la FPI¹⁴. Luego en el año 2006, Raghu et al.¹⁵ en Estados Unidos informan de prevalencias de FPI que van en un rango de 13 a 63 por 100.000 habitantes e incidencia que fluctúa entre 7,4 y 17,4 por 100.000 habitantes, incluyendo que es más común que lo previamente reportado. Dentro de los estudios epidemiológicos de la FPI en Europa destaca el estudio de Gribbin et al.¹³ en Reino Unido, que mostró una incidencia global de 4,6 casos por 100.000 habitantes con un aumento progresivo entre los años 1991 y 2003. El mismo grupo investigador publicó resultados posteriores en estudio de seguimiento entre los años 2000 a 2009, demostrando mantención del patrón de aumento significativo de la incidencia de la FPI y además aumento progresivo de las tasas de mortalidad crudas y ajustadas¹⁶, sugiriendo así la importancia de obtener más información epidemiológica de la FPI en el resto del mundo.

Contrastando con la información epidemiológica de la FPI que proviene de países desarrollados, en Latinoamérica hay pocos estudios epidemiológicos en relación con la FPI, los que provienen principalmente de Brasil y de México¹⁷⁻²⁰. Dichos estudios muestran cifras de incidencia y mortalidad mucho más bajas que las del hemisferio norte y Europa.

En Chile existen escasas publicaciones en relación con la FPI. En el año 2008, Gutiérrez et al.²¹ describieron las principales características clínicas y epidemiológicas del compromiso de la función pulmonar en 31 pacientes con FPI controlados en el Instituto Nacional del Tórax (INT) y en una clínica privada en Santiago de Chile. Posteriormente, en el año 2014 Salinas et al.⁵ publicaron un estudio descriptivo, con datos referentes a la evolución y factores pronósticos de la FPI en pacientes atendidos entre los años 1994 y

2008 en el INT en una cohorte de 142 pacientes. No hay publicaciones nacionales que entreguen datos de la incidencia o de mortalidad de la FPI.

Se requiere más información acerca de la epidemiología de la FPI en nuestro país, ya que conocer los antecedentes epidemiológicos es clave para identificar las estrategias de su control y manejo²². Por otro lado, los consensos internacionales actuales de diagnóstico y manejo de la FPI recomiendan un enfrentamiento clínico por un equipo interdisciplinario, junto con el uso de nuevas drogas antifibróticas las cuales solo han podido ser utilizadas por una proporción muy reducida de pacientes con FPI en Chile, debido a su alto costo. Por lo tanto, determinar el impacto epidemiológico actual que tiene la FPI en Chile y proyectar sus tendencias futuras ayudará a identificar las intervenciones más costo-efectivas a nivel nacional para la FPI.

Por lo anteriormente expuesto, el propósito del presente estudio es obtener información nacional sobre las tasas de mortalidad de la FPI incluyendo su tendencia y distribución geográfica regional en nuestro país.

Método

Estudio descriptivo de diseño ecológico desarrollado a partir de la información de bases de datos secundarias de libre disposición de estadísticas vitales del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) y del Ministerio de Salud de Chile entre los años 2002 y 2015. De las bases de datos de mortalidad del DEIS se identificaron los fallecidos cuya edad fuera de 45 años y más con diagnóstico compatible con FPI, según clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), según la cual "Otras enfermedades respiratorias principalmente afectando al intersticio" corresponde a los códigos J80 a J84, siendo 4 códigos derivados de J84 compatibles con FPI (J84.0 = condiciones alveolares y alveoloparietales, J84.1 = otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis, J84.8 = otras enfermedades pulmonares especificadas, J84.9 = enfermedad pulmonar intersticial sin especificar) (Tabla 1). Para determinar las tasas de mortalidad por fibrosis pulmonar por año y Regiones se obtuvo la población estimada de 45 años y más disponible en el Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Dado que en el año 2007 se crearon dos nuevas regiones (región de Arica y Parinacota y región de Los Ríos) tanto los fallecidos con diagnóstico compatible como

Tabla 1. Distribución de fallecidos de 45 años y más de edad entre años 2002 y 2015 por diagnóstico compatible con FPI en Chile según códigos CIE-10

CIE-10	Condiciones patológicas	n	%
J 84.0	Condiciones alveolares y alvéolo-parietales	1	0,01
J.84.1	Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis	15.058	96,88
J 84.8	Otras enfermedades pulmonares especificadas	5	0,03
J84.9	Enfermedad pulmonar intersticial sin especificar	480	3,09
Total		15. 584	100

la población correspondiente de regiones previas a esta clasificación se asignaron a las regiones vigentes desde el año 2007. Además, se calculó la frecuencia de muertes por mes para mostrar el patrón de estacionalidad de muertes por FPI. Se incluyeron solamente fallecidos de 45 años y más porque la FPI se presenta con frecuencia muy excepcional bajo esta edad, correspondiendo a una manifestación inicial de una enfermedad del tejido conectivo subclínica⁹.

Considerando el diseño ecológico de este estudio, que utiliza y analiza información de bases de datos secundarias, no fue necesario obtener aprobación de comité de ética acreditado y por lo tanto, tampoco un proceso de consentimiento informado.

Para ajustar las tasas según sexo y edad, se utilizó una regresión de Poisson en el que se utilizó la edad media de cada población regional y la proporción de masculinidad para efectos de ajuste. Para el análisis de las tendencias al interior de cada región de las tasas de mortalidad por FPI se utilizó el modelo autorregresivo de primer orden o regresión de Prais²³, dado que no es posible ignorar la inercia de la tendencia, que se mide a través de la autocorrelación de las tasas. Para comparar las tasas anuales medias de mortalidad por FPI entre regiones se utilizó un modelo mixto. Tanto en el modelo de Poisson como en el modelo mixto se utilizó a la Región Metropolitana como grupo de referencia. Para la interpretación de resultados se utilizó una significación estadística de 5% y los datos fueron procesados en el programa estadístico STATA versión 14.0.

Resultados

En este estudio se incluyeron todos los códigos derivados de J84 de la clasificación internacional de las enfermedades, la gran mayoría de los fallecidos mayores de 45 años en el período 2002-2015 correspondieron al código J.84.1: otras

enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis (Tabla 1).

Entre los años 2002 y 2015 ocurrieron 15.544 muertes por FPI, con mediana de edad de 78 años, 57% fueron mujeres siendo la edad promedio de fallecimiento mayor en los hombres que en las mujeres ($77,8 \pm 10,3$ años versus $74,9 \pm 10,4$ años) y con la mayor frecuencia de fallecidos en grupo etario de 80 años y más seguido por grupo etario entre 60 y 75 años (Tabla 2). El 96,9% de éstas correspondieron al código J 84.1 de la clasificación CIE-10 (otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis).

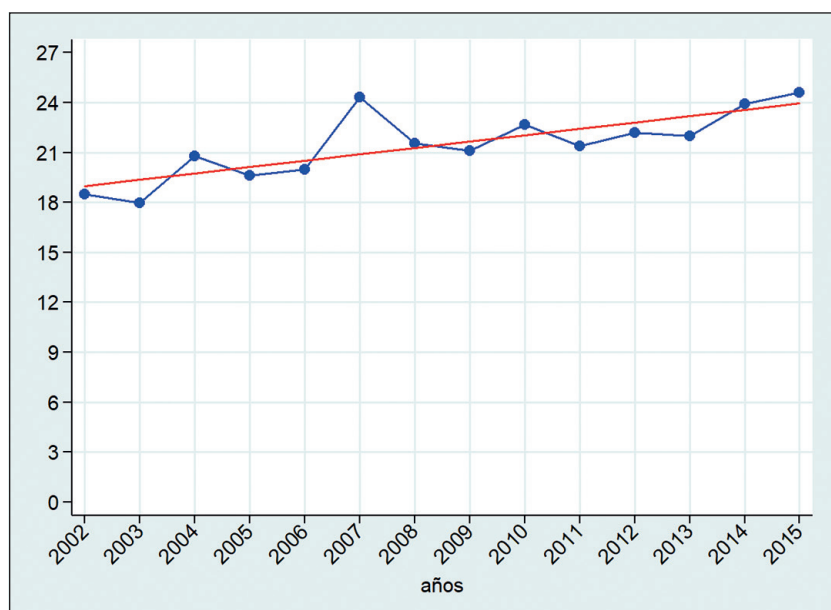
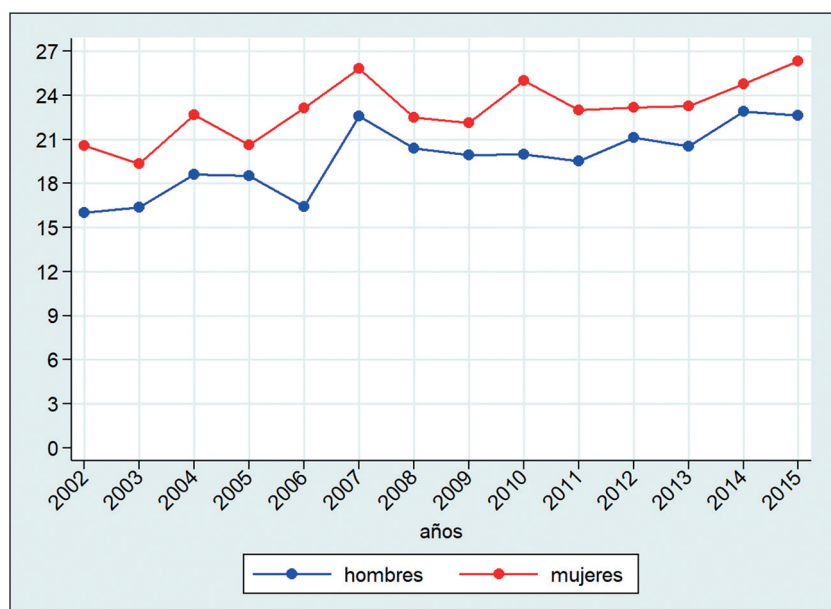
Se observó un incremento progresivo de la tasa nacional cruda de mortalidad por FPI entre los años 2002 a 2015, que fue de 18,5 fallecidos por 100.000 habitantes en el año 2002 hasta llegar a 24,6 fallecidos por 100.000 habitantes en el año 2015 lo que corresponde a un 33% de aumento en dicho período con una pendiente de ascenso por año de +0,27 por 100.000 habitantes ($p = 0,013$). Aunque las tasas en las mujeres fueron algo mayores que en los hombres las pendientes de ascenso fueron iguales en ambos sexos (Figura 2).

Las tasas ajustadas de las Regiones de Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta y Atacama en el norte de Chile junto con Región de Valparaíso y Regiones del Biobío, Araucanía y Los Lagos en el Sur de Chile fueron significativamente más altas que la Región Metropolitana. En cambio, en las Regiones de Coquimbo, del Maule, de Aysén y de Magallanes fueron significativamente menores que la tasa de la Región Metropolitana. Las tasas más altas se presentaron en las siguientes regiones: Región de Arica y Parinacota (32,8 por 100.000 hab.), Región de Tarapacá (26,0 por 100.000 hab.) y Región del Biobío (25,7 por 100.00 hab.).

Se estimó la tendencia anual de las tasas regionales ajustadas por edad y sexo poblacional observándose una tendencia significativa al ascenso en el período 2002-2015 en todas las Regiones, excepto en la Región Metropolitana y

Tabla 2. Características principales de fallecidos con diagnóstico compatible con Fibrosis pulmonar idiopática entre los años 2002 y 2015

Sexo	Mujeres	Hombres
n (%)	8.857 (57)	6.687 (43)
Edad, años (promedio, DS)	77,8 (10,3)	74,9 (10,4)
Distribución según grupo etario (%)		
< 60 años	5,4	8,5
60 a < 75 años	28,5	36,7
75 a < 80 años	17,9	18,6
≥ 80 años	48,2	36,2
Total	100	100

**Figura 1.** Evolución de las tasas crudas de mortalidad por Fibrosis pulmonar idiopática entre los años 2002 y 2015 en Chile.**Figura 2.** Evolución de tasas crudas de mortalidad por Fibrosis pulmonar idiopática por sexo entre años 2002 y 2015 en Chile.

Región de Tarapacá que presentaron tendencia no significativa al ascenso y en la Región de Antofagasta que presenta una tendencia no significativa al descenso.

Con relación al comportamiento estacional, se observó que, durante los meses de invierno, sobre todo en los meses de julio y agosto, se encuentran los porcentajes más altos de fallecimientos (Figura 3).

Tabla 3. Tasas crudas anuales de mortalidad por Fibrosis pulmonar Idiopática en Chile, 2002-2015

Año	Tasa (por 100.000)
2002	18,5
2003	18,1
2004	20,8
2005	19,6
2006	20,0
2007	24,3
2008	21,5
2009	21,1
2010	22,7
2011	21,4
2012	22,2
2013	22,0
2014	23,9
2015	24,6

Discusión

En nuestro conocimiento este es el primer estudio epidemiológico que entrega información sobre la mortalidad de la FPI en Chile, siendo el hallazgo principal la tendencia progresiva al aumento de las tasas de mortalidad por FPI en Chile entre los años 2002 y 2015.

Esta tendencia al alza de la mortalidad por FPI se ha descrito también en Europa y EE.UU.^{12,16,24-26} y dentro de Latinoamérica también se ha reportado en México y Brasil^{20,27}. En contraposición a estas tendencias llama la atención un estudio muy reciente de Estados Unidos en el que se describe un cambio con tendencia a la disminución de las tasas de mortalidad entre los años 2004 y 2017, cambio que los autores postulan podría ser explicada parcialmente por una disminución marcada del tabaquismo en dicho país y el mejor acceso a diagnóstico y tratamiento²⁸.

También llama la atención que las tasas crudas de mortalidad por FPI en Chile (rango de 18,5 a 24,6 fallecidos por 100.000 habitantes), son mayores que las reportadas en otros estudios epidemiológicos de Europa, Estados Unidos y Latinoamérica. Las tasas de mortalidad más altas se reportan en Irlanda del Norte con 13,36 fallecimientos por FPI por 100.000 habitantes el año 2011²⁴ y dentro de Latinoamérica, en México con valores de 13 por 100.000 en varones en el año 2010²⁰. Si bien las tasas en dichos estudios fueron ajustadas por edad, podría haber diferencias solo debidas a las diferencias en el grupo etario de 45 años y entre países. Sin embargo, se puede espe-

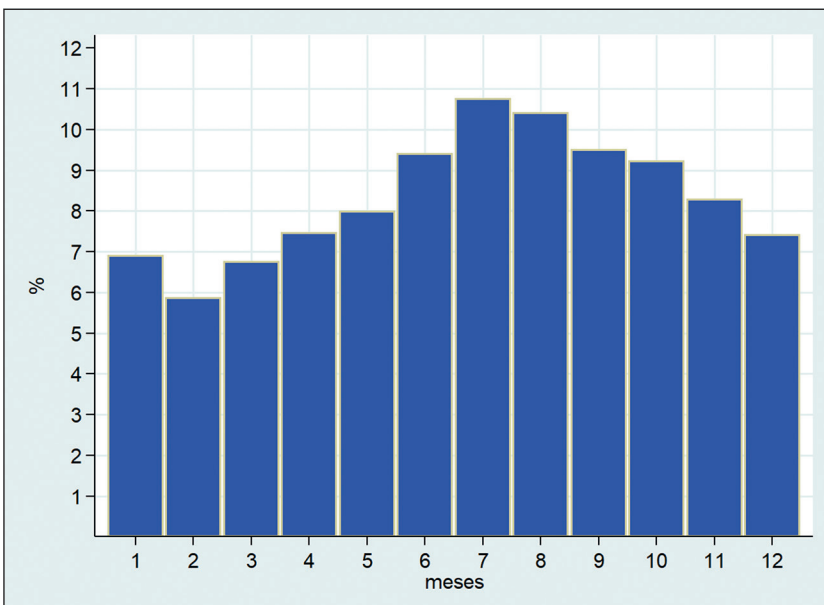


Figura 3. Histograma de distribución de porcentajes de fallecidos según meses entre los años 2002 y 2015 en Chile. (1: enero, 2: febrero, 3: marzo, 4: abril, 5: mayo, 6: junio, 7: julio, 8: agosto, 9: septiembre, 10: octubre, 11: noviembre, 12: diciembre)

Tabla 4. Tasas anuales medias crudas y ajustadas mortalidad por Fibrosis Pulmonar Idiopática según regiones en Chile

Regiones	Tasa media cruda	p	Tasa media ajustada	p
Arica y Parinacota	32,5	< 0,001	32,8	< 0,001
Tarapacá	26,1	0,0010	26,0	< 0,001
Antofagasta	22,8	0,1560	22,8	< 0,001
Atacama	24,7	0,0150	24,5	< 0,001
Coquimbo	18,0	0,2450	18,4	< 0,001
Valparaíso	24,8	0,0140	24,6	< 0,001
O'Higgins	17,1	0,0920	17,4	< 0,001
Maule	17,6	0,1630	17,5	< 0,001
BioBío	25,8	0,0030	25,7	< 0,001
Araucanía	21,0	0,6480	21,1	0,0280
Los Ríos	20,6	0,8170	20,9	0,1040
Los Lagos	22,8	0,1570	22,8	< 0,001
Aysén	13,8	0,0010	14,1	< 0,001
Magallanes	17,9	0,2230	18,1	< 0,001
Región Metropolitana	20,2		20,2	

rar que las tasas chilenas serían probablemente aún más elevadas que las reportadas si se ajustaran usando como referencia la población europea que es más envejecida.

En estudios publicados en Estados Unidos y México se estima que es probable que las tasas de mortalidad por FPI sean mayores que las reportadas considerando la subestimación debida al subdiagnóstico de las enfermedades pulmonares difusas en los certificados de defunción^{14,20,25}.

Otro resultado a destacar en el presente estudio es que las tendencias de las tasas de mortalidad por FPI no presentaron diferencias en ambos sexos lo cual también se ha reportado en México, Brasil y en Estados Unidos^{20,28}. Sin embargo, llama la atención que las tasas de mortalidad en Chile sean mayores en mujeres que en hombres, lo que se contrapone con lo publicado en otros países en los cuales las tasas son mayores en los hombres^{25,27}, salvo lo reportado en México con tasas de mortalidad por FPI sin diferencias significativas entre ambos sexos²⁰. Teniendo presente que en la mitad de los casos de pacientes con diagnóstico de FPI hay historia de tabaquismo, la mayor prevalencia de tabaquismo en las mujeres chilenas en comparación con otros países podría explicar en parte las tasas de mortalidad más elevadas en éstas, también podría ser explicado en parte por diagnóstico tardío en comparación con

los hombres, como ha sido demostrado con las enfermedades cardiovasculares²⁹.

También es un hallazgo relevante del presente estudio la variabilidad regional significativa observada en las tasas medias ajustadas de mortalidad por FPI, destacando que es en las regiones del norte de Chile donde se observaron las tasas más altas seguidas por las regiones del Biobío y Valparaíso. Esta variabilidad geográfica se describe en Europa, donde países como Irlanda del Norte y Escocia presentan las tasas más altas mientras que en España y Suecia se reportan las más bajas²⁴ como también en Estados Unidos donde las tasas más altas se encuentran en los estados del Oeste y Suroeste²⁵. Sin embargo, pese a estas diferencias significativas geográficas, la gran mayoría de las regiones de Chile, presentan tendencia progresiva al aumento de las tasas de mortalidad por FPI.

El comportamiento estacional de las muertes por FPI a nivel nacional observado en el presente estudio también se describe en estudios provenientes de Estados Unidos^{30,31}. La mayor mortalidad en los meses de invierno puede estar relacionada con aumento de las infecciones respiratorias que exacerban y descompensan las enfermedades respiratorias crónicas.

Como una limitación propia de los diseños ecológicos, se debe tener la precaución de no

Tabla 5. Tendencias regionales de tasas ajustadas de mortalidad por Fibrosis Pulmonar Idiopática entre los años 2002 y 2015 en Chile

Años	Regiones														
	Arica y Parina-cota	Tarapa-cá	Antofagasta	Atacama	Coquimbo	Valparaíso	O'Higgins	Maule	BioBio	Araucanía	Ríos	Lagos	Aysén	Magallanes	Metro-politana
2002	29,59	23,06	22,64	20,38	15,35	19,96	13,49	13,03	21,62	16,54	16,19	19,12	10,96	14,76	18,53
2003	28,27	22,70	21,88	20,13	14,92	19,56	13,40	12,97	21,20	16,23	16,00	18,58	11,42	14,47	17,95
2004	32,18	26,47	24,98	23,40	17,22	22,76	15,75	15,18	24,56	18,81	18,78	21,32	12,49	16,69	20,55
2005	30,02	25,16	23,18	22,37	16,34	21,76	15,13	14,61	23,24	17,85	17,94	20,06	11,97	15,76	19,23
2006	30,42	25,45	23,15	23,10	16,69	22,47	15,69	15,20	23,70	18,33	18,41	20,50	12,40	16,15	19,41
2007	36,81	30,51	27,49	28,38	20,38	27,52	19,36	18,83	28,91	22,54	22,67	25,13	15,31	19,75	23,38
2008	32,55	26,52	23,77	25,22	18,11	24,60	17,37	17,09	25,66	20,30	20,41	22,40	13,75	17,81	20,52
2009	32,06	25,49	22,59	24,57	17,92	24,46	17,25	17,21	25,09	20,38	20,42	22,03	13,70	18,01	19,91
2010	34,56	26,84	23,37	26,26	19,47	26,47	18,69	18,88	26,95	22,40	22,47	23,81	14,95	19,79	21,11
2011	32,82	24,99	21,28	24,59	18,56	25,10	17,82	18,20	25,55	21,67	21,65	22,81	14,29	18,88	19,68
2012	34,08	25,77	21,33	25,27	19,49	26,17	18,71	19,34	26,64	23,12	22,88	24,15	15,17	19,61	20,19
2013	33,31	25,36	20,36	24,78	19,50	25,99	18,71	19,55	26,58	23,52	22,99	24,38	15,52	19,29	19,72
2014	35,75	27,54	21,41	26,77	21,45	28,35	20,51	21,68	29,19	26,28	25,29	27,06	17,48	20,77	21,15
2015	36,22	28,35	21,37	27,31	22,30	29,22	21,24	22,67	30,30	27,74	26,20	28,40	18,75	21,02	21,44
Pendiente	0,46	0,23	-0,21	0,44	0,46	0,63	0,52	0,67	0,54	0,77	0,70	0,60	0,50	0,47	0,14
p	< 0,001	0,1030	0,1100	0,0040	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,0970

realizar inferencias individuales a partir de sus resultados, lo que correspondería a caer en el error conocido como “falacia ecológica”. Otras limitaciones que presenta este estudio por su diseño ecológico es la dificultad para excluir causas alternativas (confundentes relevantes) en el análisis de los resultados observados. Entre estos factores confundentes puede mencionarse, el consumo de tabaco, la migración, contaminación ambiental entre regiones o entre periodos, error del diagnóstico correcto de causa de muerte por limitaciones propias del sistema de clasificación de Enfermedades (CIE), imposibilidad de estudiar la variable temporal y la estacionalidad que podría enmascarar causas reales de las muertes y factores vinculados con el envejecimiento poblacional de Chile. Un aspecto que tampoco es abordado en este análisis es el eventual cambio en la oferta de capacidades diagnósticas de la condición.

Como principal fortaleza está el hecho de que es el primer estudio epidemiológico enfocado en obtener datos de la mortalidad por FPI en Chile, abarcando un intervalo de 14 años lo cual permitió establecer en forma confiable las tendencias de las tasas de mortalidad por FPI como también comparar éstas entre las regiones. También el hecho de que en este estudio se hayan incluido todos los códigos derivados de J84 de la clasificación internacional vigente de enfermedades (CIE-10) compatibles con diagnóstico de FPI permitiendo abarcar en forma más amplia los fallecidos por FPI (Tabla 1), lo cual es mejor para información epidemiológica poblacional, aunque cerca del 97% correspondieron al código CIE-10 J84.1 que es el mismo utilizado en varios de los otros estudios epidemiológicos^{12,16,18,19}.

La conclusión principal de este estudio es que las tasas de mortalidad por FPI en Chile presentan tendencia progresiva a aumentar en los últimos años, lo cual es más acentuado en ciertas regiones. Estos hallazgos deben complementarse con otros estudios de investigación de base individual con el propósito de identificar los factores involucrados, como la influencia ambiental y contaminación del aire y de suelos que pudieran tener un papel en el curso clínico y riesgo de muerte por esta enfermedad e implementar eventualmente intervenciones efectivas en reducir la mortalidad de esta enfermedad en nuestro país.

Bibliografía

- 1.- AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- 2.- LEY B, COLLARD HR, KING TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (4): 431-40.
- 3.- RAGHU G, CHEN SY, YEH WS, MARONI B, LI Q, LEE YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Resp* 2014; 2 (7): 566-72.
- 4.- LEDERER DJ, MARTINEZ FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New Eng J Med* 2018; 378 (19): 1811-23.
- 5.- SALINAS M, FLORENZANO M, SABBAGH E, MENESES M, FERNÁNDEZ C, JALILIE A, et al. Supervivencia de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática diagnosticados por biopsia quirúrgica de pulmón: Experiencia del Instituto Nacional del Tórax. *Rev Med Chil* 2014; 142 (1): 9-15.
- 6.- RAGHU G, COLLARD HR, EGAN JJ, MARTINEZ FJ, BEHR J, BROWN KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (6): 788-824.
- 7.- KING TE, PARDO A, SELMAN M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet* 2011; 378 (9807): 1949-61.
- 8.- RAGHU G, COLLARD HR, EGAN JJ, MARTINEZ FJ, BEHR J, BROWN KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (6): 788-824.
- 9.- RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, GARCIA CAC, 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; 192 (2): e3-19.
- 10.- LEY B, COLLARD HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 5 (1): 483-92.
- 11.- SPAGNOLO P, TZOUVELEKIS A, BONELLA F. The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med* 2018;5(July):148.
- 12.- HUTCHINSON JP, MCKEEVER TM, FOGARTY AW, NAVARATNAM V, HUBBARD RB. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thor Soc* 2014;11(8):1176-85.
- 13.- GRIBBIN J, HUBBARD RB, LE JEUNE I, SMITH CJP, WEST J, TATA LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61 (11): 980-5.
- 14.- COULTAS DB, HUGHES MP. Accuracy of mortality data for interstitial lung diseases in New Mexico, USA. *Thorax* 1996; 51 (7): 717-20.

- 15.- RAGHU G, WEYCKER D, EDELSBERG J, BRADFORD WZ, OSTER G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 174 (7): 810-6.
- 16.- NAVARATNAM V, FLEMING KM, WEST J, SMITH CJP, JENKINS RG, FOGARTY A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011; 66 (6): 462-7.
- 17.- BALDI BG. Idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil: challenges for epidemiological characterization and management. *J Bras Pneumol* 2017; 43 (6): 401-2.
- 18.- RUFINO R, COSTA CHD, ACCAR J, TORRES GR, SILVA VL, BARROS NP, et al. A1458: Incidence And Mortality Of Interstitial Pulmonary Fibrosis In Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 33 (187): A1458.
- 19.- INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. Mortalidad por Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) en mayores de 40 años en Argentina, 1997-2014. PRO.F.P.I.DOC.TEC.13/16 - INER-ANLIS-Ministerio de Salud, Argentina, marzo de 2016.
- 20.- MARTÍNEZ-BRISEÑO D, GARCÍA-SANCHO C, FERNÁNDEZ-PLATA R, FRANCO-MARINA F, TORRE-BOUSCUOLET L, ROGELIO PÉREZ-PADILLA J. Tendencia de la mortalidad por enfermedades intersticiales en México. *Neumol Cir Torax* 2014; 73 (3): 179-84.
- 21.- GUTIÉRREZ M, SÁNCHEZ N, CUÉLLAR MC, RODRÍGUEZ MA, UNDURRAGA A. Compromiso de la función pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Chil Enferm Respir* 2008; 24: 279-85.
- 22.- SAMET JM, COULTAS D, RAGHU G. the true occurrence is challenging. *Eur Respir J* 2015; 604-6.
- 23.- CAVADA CH G. Comentarios de Bioestadística Regresión de Prais-Winsten: Evaluación de tendencias lineales Prais-Winsten regression: lineal trends assessment. *Rev chil endocrinol diabetes* 2015; 8 (4): 176-7.
- 24.- HUTCHINSON J, FOGARTY A, HUBBARD R, MCKEEVER T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review *Eur Respir J* 2015; 46 (3): 795-806.
- 25.- MANNINO DM, ETZEL RA, PARRISH RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (5): 1548-52.
- 26.- OLSON AL, SWIGRIS JJ, LEZOTTE DC, NORRIS JM, WILSON CG, BROWN KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (3): 277-84.
- 27.- ALGRANTI E, SAITO CA, SILVA DRM E, CARNEIRO APS, BUSSACOS MA. Mortality from idiopathic pulmonary fibrosis: a temporal trend analysis in Brazil, 1979-2014. *J Bras Pneumol* 2017; 43 (6): 445-50.
- 28.- JEGANATHAN N, SMITH RA, SATHANANTHAN M. Mortality Trends of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the United States From 2004 Through 2017. *Chest* 2021; 159 (1): 228-38.
- 29.- FERNANDEZ M, PARRA M, CALLIGARIS S, PARADA V, OJEDA MJ, QUIROZ S, et al. Percepción en médicos del impacto de la enfermedad cardiovascular en la mortalidad femenina. *Rev Med Chile* 2018 146 (10): 1167-9.
- 30.- HO ATN, SHMELEV A, CHARBEK E. Trends and seasonal variation of hospitalization and mortality of interstitial lung disease in the United States from 2006 to 2016. *Respir Res* 2020; 21 (1): 1-9.
- 31.- OLSON AL, SWIGRIS JJ, RAGHU G, BROWN KK. Seasonal variation: Mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest* 2009; 136 (1): 16-22.

Correspondencia a:
 Gabriel Cavada Chacón
 Facultad de Medicina Universidad de Chile y
 Facultad de Medicina Universidad Finis Terrae
 Email: gabrielcavadach@gmail.com