

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Investigación epidemiológica de las enfermedades
intersticiales pulmonares difusas con el uso del CMBD**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Belén López-Muñiz Ballesteros

Directores

Javier de Miguel Díez
José Napoleón Pérez Farinós

Madrid

© María Belén López-Muñiz Ballesteros, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Investigación epidemiológica de las enfermedades intersticiales pulmonares difusas con el uso del CMBD

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Dra María Belén López-Muñiz Ballesteros

DIRECTORES

Javier de Miguel Díez
José Napoleón Pérez farinós

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**



TESIS DOCTORAL

Investigación epidemiológica de las enfermedades intersticiales pulmonares difusas con el uso del CMBD

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Presentado por

Dra. María Belén López-Muñiz Ballesteros

DIRECTORES:

Javier De Miguel Díez

José Napoleón Pérez Farinós

Madrid, 2023

A Juan y a mis padres, María Julia y José Luis, por ser las mejores personas que conozco

AGRADECIMIENTOS

Me ha resultado complejo resumir en unas breves líneas todas las personas a las que agradecer el poder haber desarrollado mi proyecto de tesis doctoral, unas han ido colaborando conmigo a lo largo de mi trayectoria profesional y otras han demostrado su apoyo a nivel personal.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores, Javier de Miguel Díez y Napoleón Pérez Farinós, y a mi tutora, Ana López de Andrés. Gracias a su apoyo y conocimiento, me han ido guiando en la elaboración de este proyecto. Ha sido un honor contar con su sabiduría. Gracias en especial al Dr. De Miguel, por establecer los plazos del trabajo y animarme a continuar en él, haciendo fácil lo que a priori resulta complejo, así como por haberme enseñado y guiado y haber sido mi mentor en mis inicios en la neumología.

Quiero dar también las gracias a todos los coautores que han participado en los distintos artículos, ya que sin ellos y sin sus conocimientos no hubiese sido posible realizar este trabajo.

Gracias a mis compañeros del servicio de neumología del Hospital Universitario Infanta Leonor por apoyarme, animarme y permitirme impartir cuantas sesiones sean necesarias, y por haber trabajado el doble cuando me fui de “rotación externa forzosa” para esperar mi vuelta. En especial a Afri por ser la mejor coR que pueda haber.

Gracias a mis amigos María Vázquez de la Torre y Guillermo Cuevas, por estar siempre ahí, llueve, truene o relampaguee. A Gema Sánchez Muñoz por nuestras largas llamadas y su aportación personal y profesional a lo largo de toda mi profesión.

Por último, gracias a mi familia, a mis padres y hermanos, por enseñarme los valores que tengo, lo realmente importante en la vida y contribuir a que hoy sea la persona que soy. Y a Juan, por compartir y disfrutar la vida conmigo, por apoyarnos, aceptarnos y comprendernos en los buenos y malos momentos.

ÍNDICE

1. Resumen	10
1.1. Introducción	11
1.2. Objetivos, material y métodos, resultados	12
1.3. Conclusiones	14
2. Summary	15
2.1. Introduction	16
2.2. Aims, material & methods, results	16
2.3. Conclusions	19
3. Abreviaturas y acrónimos	20
4. Introducción	24
4.1. Definición	25
4.2. Clasificación	26
4.3. Epidemiología	28
4.4. Patogenia de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas	31
4.5. Diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas	33
4.5.1. clínica	33
4.5.2. Pruebas de imagen	34
4.5.3. Estudios de laboratorio	39
4.5.4. Pruebas funcionales respiratorias.	39
4.5.5. Biopsia pulmonar.	40
4.5.6. Equipo multidisciplinar	44

4.6. Manejo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas.	46
4.6.1. Tratamiento farmacológico.	47
4.6.2. Tratamiento no farmacológico.	55
4.6.2.1. Oxigenoterapia.	55
4.6.2.2. Rehabilitación	56
4.6.2.3. Trasplante de pulmón	57
4.7. Complicaciones	59
4.7.1. Exacerbación de enfermedades pulmonares intersticiales difusas	59
4.7.2. Hipertensión pulmonar.	61
4.8. Pronóstico	62
5. Justificación.	63
6. Hipótesis y objetivo.	66
7. Artículos.	69
Artículo 1. 7.1.	70
Artículo 2. 7.2.	86
Artículo 3. 7.3	101
8. Discusión.	117
8.1. Discusión global del proyecto.	118
8.2. Discusión global del método.	132
9. Conclusión	136
10. Bibliografía	139

1.RESUMEN

1. RESUMEN

1.1 INTRODUCCIÓN

A día de hoy, las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) se definen como un grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas (se han descrito más de 200), pero con unas manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes, que afectan de forma difusa al parénquima pulmonar, produciendo en él una inflamación y/o fibrosis pero con un comportamiento, respuesta terapéutica y pronóstico diferente.

Estas enfermedades suelen tener un mal pronóstico, limitando la calidad de vida de los pacientes. De todas ellas, la más frecuente y la de peor pronóstico es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad fibrosante crónica y progresiva limitada al pulmón que, si no recibe tratamiento, tiene una supervivencia de 2,5 a 5 años. Otra de las enfermedades más frecuente dentro de las enfermedades intersticiales es la sarcoidosis. Si bien suele ser una enfermedad de mejor pronóstico en estadios iniciales, con buena respuesta al tratamiento con corticoides, hay un porcentaje de pacientes que va a evolucionar hasta una fibrosis pulmonar. Además, al tratarse de una enfermedad sistémica, suele presentar una mayor morbilidad asociada.

A raíz del inicio del tratamiento antifibrótico, estas enfermedades, que pueden progresar hasta una fibrosis pulmonar y por tanto presentar un mal pronóstico, han mejorado su supervivencia; sin embargo, el único tratamiento curativo de las mismas en las fases avanzadas de la enfermedad es el trasplante de pulmón.

Los pacientes con EPID van a ir deteriorándose a lo largo de su vida, presentando comorbilidades asociados y requiriendo ingresos hospitalarios. Además, aunque su prevalencia exacta se desconoce, variando según los métodos y clasificación utilizada, así como la distribución geográfica, se sabe que son enfermedades en aumento. El conocimiento epidemiológico de las mismas, así como el de las tendencias en cuanto a comorbilidades, motivos de ingreso o mortalidad, es útil para tener un mayor conocimiento de las mismas y, por ende, un mejor manejo, diagnóstico y tratamiento.

1.2. OBJETIVO MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de nuestro estudio es analizar las características clínicas, sociodemográficas y comorbilidades de los pacientes con FPI, sarcoidosis o trasplantados de pulmón ingresados en un hospital español durante el período de tiempo desde 2001 a 2020, así como la mortalidad intrahospitalaria durante este tiempo.

Para ello se ha utilizado una base de datos clínico-administrativa, como es el conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que deben cumplimentar las unidades de codificación de los hospitales del Sistema Nacional de Salud Español a partir de la información reflejada en el informe de alta hospitalaria y en la que se reflejan una serie de características clínicas, sociodemográficas de los distintos pacientes.

A continuación, se presentan los resúmenes de los materiales y métodos, objetivos y resultados de los artículos publicados en esa tesis.

Primer artículo: “Sex Differences in the Incidence and Outcomes of Patients Hospitalized by Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Spain from 2016 to 2019”.

En este artículo se analizaron las diferencias entre sexos de las características clínicas, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, la comorbilidad y mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados en un hospital español durante el período de tiempo desde 2016 a 2019.

Para ello, se realizó un estudio retrospectivo observacional, utilizando los datos de la base CMBD. Se analizaron 13278 pacientes con FPI ingresados, objetivando una incidencia hasta 3 veces mayor en pacientes varones, con una edad media de 65 años. La comorbilidad más frecuente fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la diabetes y la principal causa de mortalidad fue la neumonía y el cáncer, siendo la diabetes un factor protector de mortalidad.

En conclusión, este estudio proporciona datos sólidos sobre las características sociodemográficas de los pacientes ingresados por FPI, sus comorbilidades asociadas y las principales causas de mortalidad. Todo ello nos ofrece un mayor conocimiento de la enfermedad, algo que puede ser útil para desarrollar nuevas estrategias de manejo de la misma

Segundo artículo: “Sex Differences in Temporal Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Patients with Sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020”.

En este estudio, el objetivo fue analizar la tendencia en hospitalización y mortalidad intrahospitalaria de pacientes con sarcoidosis en España desde 2001 a 2020, así como analizar las diferencias entre sexos en cuanto a la frecuencia de hospitalización, las características clínicas y las comorbilidades de los pacientes ingresados por sarcoidosis.

Para ello, se realizó un estudio retrospectivo observacional, utilizando los datos de la base CMBD. Se analizaron 44195 pacientes ingresados durante este período de tiempo. La edad media fue de 59,9 años, con 24901 mujeres (59,6%). El número de ingresos durante el periodo 2019-2020 se triplicó con respecto al período inicial en ambos sexos. La proporción de mujeres disminuyó, desde el 58,76% en 2001/02 al 52,85% en 2019/2020. Sin embargo, la proporción de mujeres con sarcoidosis pulmonar se incrementó, desde el 36,23% en el periodo 2001/04 al 50,05% en el periodo 2017/2020. Las mujeres hospitalizadas tuvieron más requerimiento de oxigenoterapia, así como una mayor frecuencia de asma, hipertensión pulmonar y fallo respiratorio. La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos sexos, incrementándose durante el período 2019/2020 debido a la pandemia por SARS-CoV2.

En conclusión, en nuestro estudio hemos observado que el número de ingresos hospitalarios se ha triplicado en los últimos 20 años, principalmente en las mujeres, aunque con tendencia a igualarse en ambos sexos. El principal factor de riesgo de mortalidad intrahospitalaria fue la edad, las comorbilidades respiratorias, la enfermedad avanzada y la intubación orotraqueal, sin diferencias entre sexos. La pandemia por SARS-CoV-2 produjo un incremento de mortalidad en el período de tiempo 2019-2020.

Tercer artículo “Trends and Outcomes in Lung Transplantation in Patients with and without Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Spain during the Period 2016-2020”.

El objetivo de este estudio fue analizar las tendencias en la incidencia de trasplante de pulmón en España durante el período de 2016 a 2020 en sujetos con FPI y otras EPID, así como comparar las características clínicas, las comorbilidades, las complicaciones y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes de ambas poblaciones.

Para ello, se realizó un estudio retrospectivo observacional, utilizando el CMBD durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2020.

Se analizaron 1777 pacientes ingresados por un trasplante de pulmón. De estos, 573 (32.25%) tenían FPI y a 291 (50,79%) se les realizó un trasplante unipulmonar. El

número de trasplantes unipulmonares disminuyó a lo largo del periodo analizado, desde 68 a 35, con un incremento en este tiempo del trasplante bipulmonar (28 a 86).

La mortalidad intrahospitalaria fue mayor en los pacientes con hipertensión pulmonar. Se detectó un incremento de las complicaciones postrasplantes, principalmente de las infecciones, hasta 4 veces mayor en el período del 2016 al 2020 (3.13% vs. 12.4%; $p=0.004$).

En conclusión, los pacientes con FPI suponen la tercera causa de trasplante de pulmón. En ambos grupos se ha detectado un incremento del trasplante bipulmonar, principalmente en el grupo no FPI. No existen diferencias en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria en ambos grupos, siendo la principal causa de muerte la asociación con hipertensión pulmonar y las complicaciones postrasplantes, de las cuales el rechazo y las infecciones son las más frecuentes, habiéndose incrementado estas últimas por 4.

2.SUMMARY

2. SUMMARY

2.1 INTRODUCTION

Today, Interstitial Lung Diseases are clinically defined as a heterogeneous group of pathological entities (up to more than 200 entities described), but with common clinical, radiological and functional manifestations that diffusely evolve into the lung parenchyma, producing inflammation in it. and/or fibrosis but with a different behaviour, therapeutic response and prognosis.

These diseases are usually diseases with a poor prognosis, which will limit the quality of life of patients. Of all of them, the most frequent and the one with the worst prognosis is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a chronic and progressive fibrosing disease limited to the lung, which if not treated has a survival of 2.5 to 5 years. Another of the most frequent diseases within interstitial diseases is sarcoidosis, which, although it is usually a disease with a better prognosis in its initial stages, with a good response to treatment with corticosteroids, there is a percentage that will evolve into pulmonary fibrosis. In addition, as it is a systemic disease, it is usually associated with greater associated morbidity.

Following the start of antifibrotic treatment, these diseases that can progress to pulmonary fibrosis and therefore associate a poor prognosis have improved their survival; however, the only curative treatment for them in advanced stages of the disease is lung transplantation.

These patients will deteriorate throughout their lives, associating comorbidities and requiring hospital admissions. In addition, although the exact prevalence is unknown depending on the methods and classification used, as well as the geographical distribution, it is known that they are diseases on the rise and the Epidemiological knowledge of them as well as trends in terms of comorbidities, reasons for admission or mortality, are useful for a better knowledge of them and therefore better management, diagnosis and treatment.

2.2. AIMS, MATERIAL AND METHODS

The aims, of our study is to analyze the clinical, sociodemographic, and comorbidities characteristics of patients with IPF, sarcoidosis, or lung transplant recipients admitted to a Spanish hospital during the period from 2001 to 2020, as well as in-hospital mortality during this time.

For this, a clinical-administrative database has been used, such as the Minimum Data Set (CMBD), which must be completed by the coding units of the hospitals of the Spanish National Health System based on the information reflected in the hospital

discharge and in which a series of clinical and sociodemographic characteristics of the different patients are reflected.

The aims, materials, methods, and results summaries from the papers included in this Thesis are described below.

First article. “Sex Differences in the Incidence and Outcomes of Patients Hospitalized by Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Spain from 2016 to 2019”.

In this article, the differences between the sexes in the clinical characteristics, diagnostic and therapeutic procedures, comorbidity and in-hospital mortality of patients admitted to a Spanish hospital during the period from 2016 to 2019 were analyzed.

For this, a retrospective observational study was carried out, using the data from the CMBD database. 13,278 hospitalized patients with IPF were analyzed, observing an incidence up to 3 times higher in male patients, with a mean age of 65 years, the most frequent comorbidity was Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and diabetes, and the main cause of mortality was pneumonia and cancer, diabetes being a protective factor for mortality.

In conclusion, this study provides solid data on the sociodemographic characteristics of patients admitted for IPF, their associated comorbidities, and the main causes of mortality. All this offers us a greater knowledge of the disease, something that can be useful to develop new management strategies for it.

Second article. “Sex Differences in Temporal Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Patients with Sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020”.

Our main objective was to describe and analyzed the time trends in hospitalization and in-hospital mortality (IHM) in patients with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020. We also aim to asses’ sex differences in the rates of hospitalizations, clinical characteristics and hospital outcomes in patients with sarcoidosis who were hospitalized. Finally, we identified which comorbidities and procedures were independent predictors of IHM in women and men admitted to the hospital with sarcoidosis.

We analyzed 44,195 hospitalizations with sarcoidosis for any reason in Spain between 2001 and 2020. The mean age was 59.99 years (SD 16.30) and 24,901 were women (56.34%). The proportion of women has decreased from 58.76% in 2001/02 to 52.85% in 2019/20 ($p<0.001$). Nevertheless, the proportion of women with pulmonary sarcoidosis rose from 36.23% in 2001/04 to 50.05% in 2017/20 ($p<0.001$).

The temporal trend of the comorbidities among inpatient men with sarcoidosis is very similar to women. CCI doubled its value, from 0.65 in 2001/04 to 1.25 in 2017/20. When the distribution according to study was analyzed, we observed that women hospitalized with sarcoidosis had higher prevalence of respiratory failure, asthma, pulmonary hypertension, obesity and oxygen prior to the hospital admission. In-hospital mortality (IHM) was similar in both sexes, the highest IHM was found in patients who required invasive mechanical ventilation (IVM) or not invasive mechanical ventilation due to severe respiratory failure. After adjustment for all the covariates using multivariable logistic regression, we found that for both sexes older age, COVID-19, respiratory failure and need for IMV or NIMV were independent predictors of IHM in patients with sarcoidosis who were hospitalized

In conclusion, in our environment the number of hospital admissions in patients with a previous diagnosis of sarcoidosis has multiplied by 3 in the last 20 years, being even higher in women, although the trend is to get closer in both sexes. The main risk factors for increasing in-hospital mortality are older, respiratory comorbidities, advanced disease, and the need for orotracheal intubation or non-invasive mechanical ventilation due to severe respiratory failure and SARS-CoV-2 infection, the latter causing an increase in mortality in the 2019/2020 period.

Third article. “Trends and Outcomes in Lung Transplantation in Patients with and without Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Spain during the Period 2016-2020”.

The objectives of our study were to assess the temporal trends in the incidence of lung transplantation (LTx) in Spain from 2016 to 2020 among subjects suffering or not from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); describe and compare the clinical characteristics, complications of the transplanted lung and post-transplant infections of these two populations, to analyze the temporal trends in the length of hospital stay (LOHS) and the in-hospital mortality (IHM) among IPF and non-IPF patients who received a LTx;

A retrospective, population-based observational study was conducted using the Spanish National Hospital Discharge Database (RAE-CMBD Register of Specialized Care–Basic Minimum Database]) as database. The study period runs from January 1, 2016, to December 31, 2020.

From 2016 to 2020, we identified 1,777 admissions for LTx in Spain. Over the study period, 573 (32.25%) of all admissions for LTx were performed in patients suffering from IPF. Of these, 291 were single (50.79%) and the remaining bilateral LTx.

The number of single LTx decreased among patients with IPF between 2016 and 2020 (68 to 35), whereas the double increased (28 to 86).

IHM was higher in patients with IPF presenting with pulmonary hypertension than those without this condition (20.9% vs. 9.11%; $p < 0.001$). The proportion of LTx complications showed a significant increase over time in both groups analyzed. Furthermore, the proportion of lung transplant infection in the IPF group increased significantly almost 4-times between 2016 and 2020 (3.13% vs. 12.4%; $p = 0.004$).

In conclusion patients with IPF account for almost a third of all lung transplants. In both groups of patients, the number of double transplants increased, especially in the non-IPF group. No differences were found in the IHM in the group of patients with IPF compared to those without this disease, the main cause of death being the presence of associated pulmonary hypertension and post-transplant complications. Of these, the most frequently found has been transplant rejection, followed by infections, which have increased by 4 in recent years.

3.ACRÓNIMOS

3. ACRÓNIMOS

1. Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).
2. Fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
3. Neumonía intersticial usual (NIU).
4. American Thoracic Society (ATS).
5. Neumonía intersticial no específica (NINE).
6. Enfermedades pulmonares fibrosantes progresivas (EPFP).
7. Neumonía intersticial no específica (NINE).
8. Neumonía organizada (NO).
9. Fibroelastosis pulmonar pleuroparenquimatosa idiopática (iPPFE).
10. Neumonía intersticial linfoide (NIL).
11. Neumonía intersticial aguda (NIA).
12. Neumonía intersticial descamativa (NID).
13. Neumonía Organizada con daño fibrinoso agudo (AFOP).
14. Enfermedades intersticiales asociadas a enfermedades autoinmunes (EPID-EAS).
15. Artritis reumatoide (AR).
16. Esclerodermia (SCL).
17. Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).
18. Lupus eritematosos sistémico (LES).
19. Neumonitis por hipersensibilidad (NH).
20. Proteínosis alveolar (PAP).
21. Linfangoioleiomatosis (LAM).
22. Factor de necrosis tumoral (TNF).
23. Interleucina-1 (IL-1).
24. Interleucina-6 (IL-6).

25. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR).
26. European Respiratory Society (ERS).
27. Japan Respiratory Society (JRS).
28. Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).
29. Factor reumatoide (FR).
30. Anticuerpos anticitrulinado (anti-CCP).
31. Anticuerpos Antinucleares (ANA).
32. Capacidad Vital Forzada (FVC).
33. Prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO).
34. Videotoracoscopia (VATS).
35. Factor transformante beta (TGF- β).
36. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
37. Proteína tirosina quinasa 3 similar a la proteína protooncogénica Fms (Flt).
38. Proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck).
39. Proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src (Src).
40. Fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs).
41. Test de marcha de 6 minutos (T6MW).
42. Society for Heart and Lung transplantation (ISHLT).
43. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
44. Presión arterial de oxígeno (pO₂).
45. Presión media de la arteria pulmonar (MPAP).
46. Presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAWP).
47. Resistencia vascular pulmonar (PVR).
48. Conjunto mínimo básico de datos (CMBD).
49. Mortalidad intrahospitalaria (IHM).
50. Grupo relacionado con el diagnóstico (GRD).

51. Codificación Internacional de Enfermedades (CIE).
52. Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión, modificación clínica (ICD-10-CM).
53. Lung Allocation Score (LAS).

4.INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

4.1. DEFINICIÓN

La primera definición de enfermedad pulmonar intersticial (EPID) fue realizada por Von Buhl en 1873, como un desorden patológico caracterizado por la degeneración y descamación del epitelio alveolar y bronquial, similar al producido por la tuberculosis o la sífilis, siendo denominada como neumonía crónica intersticial^{1,2}. La primera descripción histológica de lo que hoy denominamos como fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fue publicada en 1897 por Rindfleisch, denominando a esta nueva entidad como cirrosis quística pulmonar³. En 1912, Von Hansemann describió casos de neumonía organizada secundaria a tuberculosis, con el término de Linfangitis reticularis pulmonar⁴. Hamman y Rich, en 1930, describieron una forma rápidamente progresiva de neumonía intersticial que se denominó fibrosis intersticial aguda pulmonar, denominada posteriormente como el Síndrome de Hamman-Rich⁵. El Dr Averill Liebow fue el primero que describió el patrón de neumonía intersticial usual (NIU) como patrón como el más frecuentemente asociado a la fibrosis pulmonar. A mediados de los años 60, Liebow y Carrington aumentan a 5 el número de posibles patrones asociados a las enfermedades intersticiales⁶. Todas estas definiciones llevaron a establecer en el año 2000, el primer consenso internacional de la American Society Thoracic (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) sobre el diagnóstico y tratamiento de la FPI⁷.

Hoy en día, las enfermedades pulmonares intersticiales se definen como un grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas (se han descrito más de 200 entidades), que presentan unas manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes, y

que afectan de forma difusa al parénquima pulmonar, produciendo en él inflamación y/ o fibrosis, pero con un comportamiento, respuesta terapéutica y pronóstico diferente⁸.

4.2. CLASIFICACIÓN

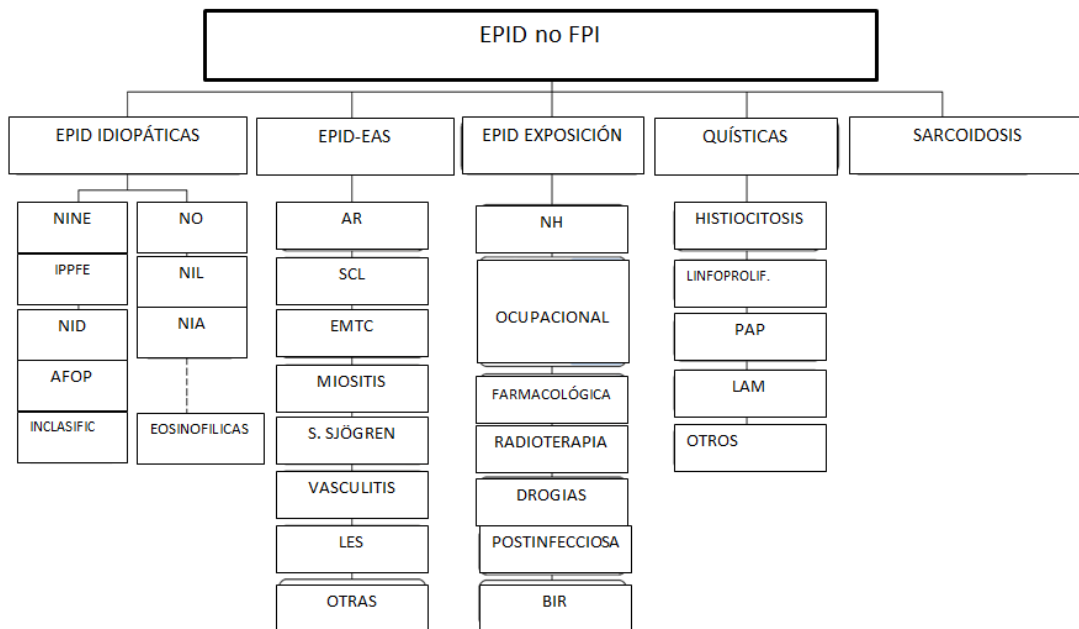
La ATS, en el año 2013, estableció la clasificación de las enfermedades intersticiales en 5 grupos: idiopáticas, autoinmunes, relacionadas con exposición, enfermedades quísticas, sarcoidosis y otras (figura 1). Dentro de esta clasificación, se podrían agrupar también por comportamiento en agudas, subagudas y crónicas (tabla 1)⁹. El diagnóstico y la clasificación de las EPID, se basa en la combinación de una serie de características clínicas, radiológicas y patológicas. Las características radiológicas y patológicas vienen definidas por una serie de patrones, dentro de los cuales el más frecuente es el patrón de neumonía intersticial usual (NIU), seguido de neumonía intersticial no específica (NINE) y de neumonía organizada¹⁰. Dado que estos patrones pueden ser comunes a las distintas patologías, es importante establecer un correcto proceso diagnóstico, para alcanzar el diagnóstico de certeza. Dentro del proceso diagnóstico, el “gold standard” es la discusión multidisciplinar. Sin embargo, en un 15-20% de estas patologías no será posible incluirlas en ninguna entidad concreta, considerándolas enfermedades inclasificables⁹.

De todas las EPID, la enfermedad más frecuente y de peor pronóstico es la FPI, que se define como una enfermedad fibrosante crónica y progresiva, limitada al pulmón, de causa desconocida, que asocia un patrón radiológico y/o histológico de NIU^{8,11}. Sin embargo, cualquier EPID podría llegar a ser fibrosante y tener un comportamiento progresivo similar al de la FPI, a este grupo de enfermedades se las denomina como

enfermedades pulmonares fibrosantes progresivas (EPFP), aunque no son una entidad sino un grupo de EPID, que por su comportamiento se clasifican así, pudiendo ocurrir en el 30% de los casos. Para considerar una EPID como fibrosante progresiva, deben confirmarse al menos dos de los siguientes criterios en el año previo de seguimiento (tabla 2):

- Empeoramiento clínico.
- Progresión funcional.
- Progresión de la fibrosis radiológica¹².

Figura 1. Clasificación de las EPID.



Modificado de Raghu et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022

Tabla 1. Clasificación por temporalidad de las EPID

EPID	Aguda	Subaguda	crónica
idiopática	<ul style="list-style-type: none"> NIA 	<ul style="list-style-type: none"> NO 	<ul style="list-style-type: none"> FPI NINE NID iPPFE Inclasificable
Autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> Miositis: anti-MDA5 rápidamente progresivas Dermatomiositis Hemorragia alveolar por Vasculitis-ANCA EPID asociada al Lupus eritematosos Sistémico. 	<ul style="list-style-type: none"> Miositis: anti-MDA5 rápidamente progresivas Dermatomiositis Hemorragia Alveolar Vasculitis-ANCA EPID-LES 	<ul style="list-style-type: none"> EPID asociada a cualquier enfermedad autoinmune EPID secundaria a vasculitis ANCA
Exposición	<ul style="list-style-type: none"> NH Toxicidad farmacológica 	<ul style="list-style-type: none"> NH Toxicidad farmacológica 	<ul style="list-style-type: none"> NH Neumoconiosis Bronquiolitis respiratoria Radioterapia Postinfecciosa
Quística			<ul style="list-style-type: none"> Histiocitosis de células de Langerhans Linfangioleiomiomatosis Proteinosis Alveolar
Sarcoidosis	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome Löfgren 		<ul style="list-style-type: none"> Sarcoidosis
Otros	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía eosinófila Aguda 		<ul style="list-style-type: none"> Neumonía eosinófila Crónica

4.3. EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de las enfermedades intersticiales varía mucho dependiendo del tipo de EPID, la edad, el sexo, la raza y la distribución geográfica. Las EPID más frecuentes son las idiopáticas, y dentro de estas la FPI, seguida de la neumonitis por hipersensibilidad (NH) y la sarcoidosis¹⁰. La prevalencia de la FPI, varía según los distintos métodos de estudio realizados y la clasificación empleada. Así, se estima que la incidencia de FPI en Europa y América del Norte oscila entre 2,8 y 19 casos por 100.000 habitantes por año¹³⁻¹⁶.

En España se calcula una prevalencia de FPI de 13 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres y de 20 por cada 100.000 habitantes en varones, habiéndose descritos entre 8000 y 12000 casos. La incidencia aproximada es de 4,6 a 7,9 casos por 100.000 habitantes por año ^{17,18}. La incidencia de casos de FPI más elevada en Europa se encuentra en Reino Unido, siendo entre el 4,65 y el 8,65 por cada 100.000 habitantes al año, con un número de nuevos diagnósticos anuales de 6000 casos¹⁹⁻²⁰. En el lado opuesto, estaría el continente asiático con una incidencia de 1,2 a 4,16 casos por cada 100.000 habitantes al año¹⁵. La prevalencia de FPI aumenta con la edad, siendo más frecuente en mayores de 50 años y en varones, aumentando principalmente en la sexta-séptima década de la vida. En un estudio realizado en Canadá se detectó una

Tabla 2. Definición de EPID Fibrosante Progresiva.

Definición de EPID fibrosante Progresiva
<p>EPID de cualquier causa no FPI, con evidencia radiológica de fibrosis que cumpla dos de los siguientes 3 criterios sin otra causa que lo justifique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empeoramiento síntomas respiratorios • Progresión fisiológica (cualquiera de los siguientes) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caída absoluta FVC > 5% del predicho en el año de seguimiento ▪ Caída absoluta DLCO > 10% en el año de seguimiento • Evidencia progresión radiológica (1 ó más de los siguientes) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento extensión o severidad de las bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción ▪ Nuevo vidrio-deslustrado con bronquiectasias de tracción ▪ Nueva reticulación fina ▪ Aumento extensión o incremento de anormalidades reticulares ▪ Aumento o nuevo panal ▪ Mayor pérdida de volumen

Modificado de Raghu et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022

prevalencia de FPI de 25,9 por cada 100.000 en pacientes entre 50 y 59 años, frente a 507 por cada 100.000 habitantes en mayores de 90 años²¹. Este comportamiento es inversamente proporcional a lo que ocurre en otras enfermedades como en la NINE idiopática o la asociada a las enfermedades del tejido conectivo, las cuáles son más frecuentes en mujeres de edad media, con una prevalencia de 1-9 casos por 100.000 habitantes²². En el 10% de las enfermedades autoinmunes puede asociarse a una EPID (EPID-EAS), siendo ésta la principal causa de morbimortalidad. Las enfermedades autoinmunes que más frecuentemente van a desarrollar EPID son la artritis reumatoide, la esclerodermia y las miositis²³. Al igual que ocurre en la FPI, la prevalencia de las EPID asociadas a enfermedades autoinmunes varía dependiendo de los distintos métodos de estudios realizados, aunque la enfermedad que más frecuentemente asocia EPID es la artritis reumatoide, siendo más frecuente en varones, con antecedente de tabaquismo, de mayor edad y enfermedad más avanzada²⁴.

La sarcoidosis es la tercera EPID más frecuente. Su prevalencia global se estima en el 4,7-6,4/100000 habitantes, con una incidencia anual de 1-35,5 por cada 100.000. La incidencia y prevalencia de la enfermedad varía dependiendo de la edad, la distribución geográfica, la raza y el sexo, siendo más frecuente en el Norte de Europa, la raza Afroamericana, y predominantemente en la tercera-cuarta década de la vida y en mujeres entre la quinta y sexta década. La incidencia más baja de sarcoidosis se encuentra en Asia. Así por ejemplo en un estudio realizado en Corea del Sur se detectó que la incidencia de la enfermedad en este país era de 0,5 a 1,3 casos por 100.000 habitantes²⁵⁻²⁸.

A pesar de los múltiples estudios epidemiológicos de EPID que se han realizado, la interpretación de los datos es complicado, debido a las limitaciones de las propias enfermedades, su baja incidencia, a los distintos métodos de estudio empleados, a la dificultad de acceso a los sistemas sanitarios y al uso de la información electrónica en los distintos territorios¹⁰.

4.4. PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

El pulmón es el único órgano interno expuesto al medio ambiente. El aire ambiental continua micropartículas, microorganismos, oxidantes etc... Estos agentes pueden producir daños directamente a nivel del epitelio alveolar. El surfactante pulmonar supone una barrera protectora, por lo que la alteración de este, el daño del epitelio alveolar y la disregulación de la respuesta innata celular, pueden dar lugar a las distintas patologías pulmonares. La patogenia de las EPID puede deberse a la formación de fibrosis a nivel pulmonar, producido como consecuencia de la alteración en la reparación tisular a la abrasión de los distintos agentes externos, a la inflamación producida por las distintas causas al activar una cascada de citoquinas inflamatorias, o a ambos mecanismos. Esto es crucial de cara a la elección del tratamiento¹⁰.

4.4.1. INFLAMACIÓN

La inflamación a nivel intersticial puede deberse a distintas causas, siendo la principal la presencia de autoanticuerpos, como ocurre en las enfermedades autoinmunes. Estos autoanticuerpos van a activar los macrófagos, junto con las células del estroma los cuales activan los mediadores proinflamatorios como las citoquinas, el TNF, la interluquina-1(IL-1), la interluquina-6 (IL-6) o las prostaglandinas, y van a producir un daño inflamatorio a nivel pulmonar con pérdida de la arquitectura pulmonar normal²⁹.

Otra de las manifestaciones características de los pacientes con inflamación pulmonar es la formación de granulomas, sustrato anatomopatológico característico de algunas enfermedades, principalmente la sarcoidosis. En este caso, un granuloma se define como un agregado de macrófagos, que se fusionan para formar células gigantes multinucleadas, y se caracteriza por ser no necrotizante. Estos granulomas se caracterizan a su vez por la presencia de linfocitos TCD4⁺ Helper, los cuales regulan las células T, las Células B y los fibroblastos, lo que podría sugerir una activación de la inmunidad innata y celular como causa de la enfermedad³⁰.

4.4.2. FIBROSIS

La fibrosis progresiva asociada a las EPID se desarrolla y progresa por vías patológicas comunes, independientemente que la causa sea idiopática, por depósito de granulomas, debido a daño vascular o por la activación de distintos autoanticuerpos.

A pesar de la causa, se cree que la fibrosis está desencadenada por daños repetidos al epitelio alveolar o a las células endoteliales microvasculares, lo cual conduce a procesos de reparación aberrantes. Las principales células efectoras en la fibrosis son los fibroblastos.

Los fibroblastos se transforman en miofibroblastos, los cuales secretan una cantidad excesiva de los componentes de la matriz extracelular, como el colágeno. La acumulación de matriz extracelular impacta en la remodelación de la arquitectura pulmonar y hay una sustitución progresiva del tejido alveolar con lesiones fibróticas³¹. Como si de un bucle de retroalimentación se tratara, el aumento de la rigidez del tejido pulmonar activa aún más los fibroblastos, conduciendo esto mismo a una fibrosis pulmonar progresiva. Los macrófagos, linfocitos y las células T, que son reclutadas en

el sitio de la lesión, liberan mediadores profibróticos que promueven aún más la activación fibroblástica. A medida que aumenta el área de fibrosis, la capacidad pulmonar para el intercambio gaseoso disminuye, lo que lleva a la pérdida de la función pulmonar observada en pacientes con EPI con fibrosis progresiva (figura 2)³².

4.5. DIAGNÓSTICO DE LAS EPID

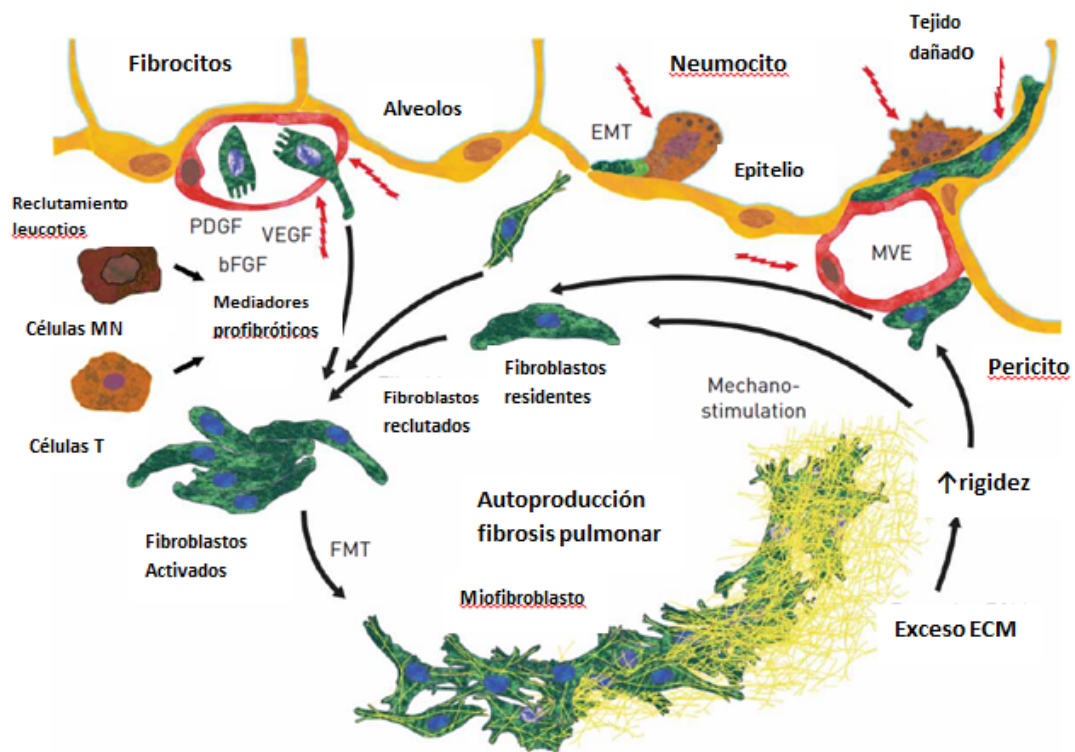
4.5.1. CLÍNICA

La presentación clínica de las EPID es completamente inespecífica, siendo la disnea y la tos los principales síntomas. Algunos pacientes pueden referir sintomatología hasta 2 años previos a confirmar el diagnóstico³³. Hasta en el 60-70% de los pacientes se detectan crepitantes finos teleinspiratorios en la auscultación pulmonar, pudiendo estar presentes hasta en el 90% de los pacientes con FPI^{8,34}. En el 25-50% de los pacientes principalmente con FPI, existen acropaquias, aunque se trata de un signo inespecífico, puesto que puede encontrarse en otras patologías como las cardiopatías o las provocadas por el tabaco. En el caso de las enfermedades sistémicas, aparecen manifestaciones en otros órganos, características de la enfermedad^{35,36}. En la sarcoidosis, hay que descartar afectación cutánea como el eritema nodoso o complicaciones oculares como la uveítis^{35,37}.

A la hora de establecer el diagnóstico de las EPID, el primer paso es realizar una anamnesis exhaustiva y detallada, acerca de la historia familiar, la exposición ambiental y profesional, contacto con animales, exposición a polvos orgánicos e inorgánicos etc.... no obstante a día de hoy, no existe ningún cuestionario validado que permita facilitar la realización de una anamnesis dirigida, de este modo es

importante establecer todas las posibles causas de exposición que nos ayuden a clasificar la enfermedad³⁸

Figura 2. Fisiopatología de la fibrosis pulmonar en las EPID.



Modificado de Wollin L, Distler J, Redente E, Riches D, Stowasser S, Schlenker-Herzeg R. et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J 2019; 54: 1900161

4.5.2 PRUEBAS DE IMAGEN

La realización de una tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) es esencial para un buen diagnóstico. El TACAR permite realizar cortes finos, de <2mm, los cuales son necesarios para una correcta evaluación del parénquima pulmonar. Las imágenes deben ser realizadas durante una inspiración forzada máxima. En aquellos casos en los que la afectación sea mínima puede utilizarse proyecciones en prono, lo

que permite diagnosticar panalización con una menor diferencia interobservador. En los pacientes en los que se sospeche una neumonitis por hipersensibilidad o una patología secundaria a la inhalación de polvos orgánicos o inorgánicos, se podría realizar el TAC en espiración forzada, lo que permitiría detectar mejor el atrapamiento aéreo, característico de este tipo de enfermedades³⁹. Las manifestaciones radiológicas se caracterizan por la presencia de una serie de patrones o conjunto de signos que traducen la alteración del espacio intersticial, los cuáles pueden ser fibróticos o no fibróticos. El patrón radiológico más frecuente es de NIU, seguido del patrón NINE y del patrón de neumonitis por hipersensibilidad⁴⁰.

En el año 2018, las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT publicaron la guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la FPI. En ella se actualizan los criterios internacionales del TACAR para el diagnóstico de NIU, y se establecen 4 categorías diagnósticas: patrón de NIU, patrón de probable NIU, patrón indeterminado para NIU y otras alternativas diagnósticas (tabla 3)^{11,40}.

El patrón de NIU (figura 3) se caracteriza por la existencia de un gradiente ápico basal, con engrosamiento reticular periférico, bilateral, subpleural, asociando bronquiectasias de tracción y panalización. La panalización se define como la presencia de pequeños quistes de 3-10 mm, pudiendo llegar ocasionalmente a un diámetro de 2,5cm; aunque supone la presencia de múltiples quistes consecutivos, la presencia de 2 ó 3 es suficiente para establecer el diagnóstico de panalización. Las bronquiectasias de tracción se caracterizan por ser dilataciones irregulares de los bronquios y los bronquiolos, causadas por la retracción de la fibrosis en el parénquima pulmonar. En el patrón NIU, típicamente se localizan en la periferia del pulmón y se caracterizan por

tener un aspecto varicoso. Tanto la extensión de la panalización como de las bronquiectasias de tracción son marcadores pronósticos. En el patrón NIU puede haber vidrio deslustrado, pero siempre en menor cuantía que las reticulaciones^{40,41}.

El patrón de probable NIU se caracteriza por una distribución heterogénea, subpleural, con una afectación reticular y bronquiectasias de tracción, pero con ausencia de panalización, sin ningún otro dato que sugiera una alternativa diagnóstica⁴⁰. Este patrón se correlaciona en un 82-94% de los casos con un patrón de NIU o probable NIU histológica, por lo que la ausencia de panalización no debe excluir el diagnóstico de FPI. Esta probabilidad aumenta en pacientes mayores de 60 años, fumadores o exfumadores, sin otras causas que produzcan fibrosis. Por ese motivo en el consenso ATS/ERS/JRS/ALAT del 2022, no se recomienda biopsiar a estos pacientes para confirmar el diagnóstico de FPI^{12,40-42}

El patrón indeterminado para NIU se caracteriza por la presencia de fibrosis de distribución variable y difusa con algunas características de patrón no-NIU, como puede ser la presencia de vidrio deslustrado, pero sin otros datos que hagan pensar en otras alternativas diagnósticas. El patrón alternativo para NIU se caracteriza por la presencia de fibrosis de predominio en los lóbulos superiores o medios, distribución peribroncovascular, generalmente respetando la línea subpleural, y alguna otra característica como nódulos, que no deben estar presentes en un patrón de NIU^{11,40}.

TABLA 3. Criterios radiológicos para el patrón NIU

PATRON NIU	PROBABLE NIU	INDETERMINADO PARA NIU	DIAGNOSTICO ALTERNATIVO
<ul style="list-style-type: none"> -Subpleural, basal y distribución heterogénea -Panalización con o sin bronquiectasias de tracción 	<ul style="list-style-type: none"> -Subpleural, basal y distribución heterogénea -Engrosamiento reticular o bronquiectasias o bronquiectasias de tracción - Puede tener leve vidrio deslustrado 	<ul style="list-style-type: none"> -Basal y subpleural -Engrosamiento reticular: puede tener leve vidrio deslustrado o distorsión (early NIU) -Patrón radiológico o distribución de fibrosis pulmonar que no sugiere una etiología específica 	<p>Características TAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • .Quistes • .Patrón mosaico • .Predominio vidrio deslustrado • .Micronódulos • .Nódulos centrolobulillares • .Nódulos • .Consolidaciones <p>-Distribución</p> <ul style="list-style-type: none"> • .Peribroncovascular • .Perilinfática • .Lóbulos superiores o medios <p>-Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • .Engrosamiento pleura (asbestosis) • .Dilatación esófago (conectivopatía) • .Erosiones clavícula (AR) • .Nódulos linfáticos • .Derrame pleural

Modificado de Am J Respir Crit Care Med 2018; 198, Iss 5, pp e44–e68

Aunque el patrón de NIU es característico de la FPI, hay que establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden presentar también este patrón, a través de una anamnesis detallada, serología, estudio de inmunidad y, si es necesario, la realización de una biopsia pulmonar, ya que el diagnóstico de FPI se realiza por exclusión de otras causas. Aunque hay distintas enfermedades que pueden asociarse a un patrón NIU, éste presenta diferentes características como en el caso de la neumonitis por hipersensibilidad crónica fibrosante, la presencia de zonas de vidrio

deslustrado peribroncovascular, acompañado de zonas de atrapamiento aéreo, zonas de mosaico

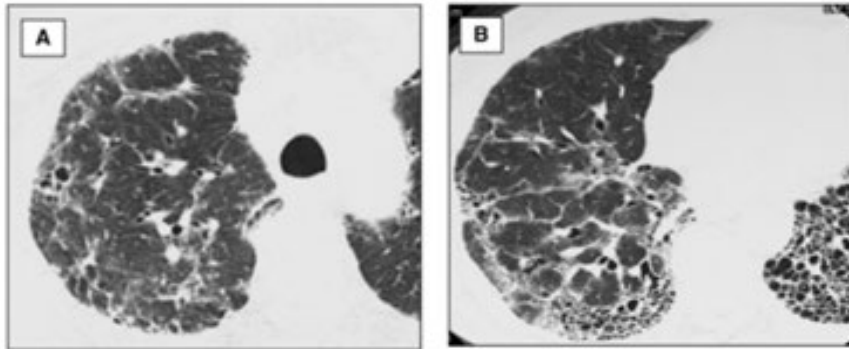


Figura 3-A y B patrón NIU estable. ((imagen modificada de Am j Respir Crit Care Med 2016; 194:265-75)

y micronódulos centrilobulillares^{11,38,43}. En el caso de las enfermedades autoinmunes el patrón de NIU asociado se caracteriza por la presencia de una panalización exuberante.

En el caso de la sarcoidosis, las pruebas de imagen no solo tienen importancia diagnóstica, si no también pronóstica, ya que la clasificación de Scadding establece 5 estadios de la enfermedad en función de sus manifestaciones radiológicas: 0 (normal), I (linfadenopatias hiliares bilaterales sin infiltrados pulmonares), II (afectación hilar bilateral con infiltrados pulmonares), III (infiltrados pulmonares sin linfadenopatias hiliares), IV (fibrosis pulmonar con distorsión de la arquitectura o bullas). La manifestación en el TACAR se caracteriza por la presencia de micronódulos pulmonares de distribución central y perilinfática de predominio en los lóbulos superiores, pudiéndose acompañar de zonas de consolidación e infiltrados perihiliares,

con áreas de fibrosis en las fases más avanzadas de la enfermedad, con pérdida de volumen, bandas lineales gruesas, quistes y bullas^{35,37}.

4.5.3 ESTUDIOS DE LABORATORIO

En todo paciente con sospecha de EPID, debe realizarse un estudio amplio de laboratorio. La determinación de anticuerpos es crucial en el diagnóstico, manejo y tratamiento de las EPID. De manera rutinaria, a todos los pacientes con EPID, se les debe realizar la detección de factor reumatoide, anti-CCP y ANAs no obstante, hoy en día se ha añadido la batería de anticuerpos incluidos los de miositis en aquellos pacientes en los que esté indicado, ya que la elevación de los mismos con una sintomatología asociada establece el diagnóstico de EPID secundaria a enfermedades autoinmunes, sin necesidad de realizar más pruebas diagnósticas⁹. Cabe destacar que en un 20% de los pacientes con FPI pueden aparecer títulos bajos de ANA y factor reumatoide positivo, parámetros que también se elevan por la edad^{17,9}.

En los pacientes con sospecha de neumonitis por hipersensibilidad, las guías recomiendan realizar la detección de precipitinas específicas para los antígenos expuestos. La positividad de éstas junto con otros datos radiológicos y clínicos pueden ayudar a la confirmación diagnóstica de la enfermedad, aunque su positividad aislada solo indicaría exposición, no sensibilización^{38,43}.

5.4 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

Las pruebas funcionales respiratorias no son útiles para realizar el diagnóstico diferencial de las EPID, pero si para establecer la gravedad, progresión y pronóstico de las mismas¹⁷.

La capacidad vital forzada (FVC) tiene una importancia pronóstica. Valores más bajos se asocian a una mayor mortalidad y una caída del 5-10% del valor absoluto en el año previo puede indicar progresión de la enfermedad. El intercambio gaseoso, medido por la DLCO; es el valor más sensible, pudiendo estar disminuido desde fases iniciales de la enfermedad. Éste parámetros es el que mayor correlación tiene con el TACAR. Aunque su valor pronóstico no está claro, un descenso del 10% en un año, sería otro de los parámetros que podría indicar progresión de la enfermedad^{12,17,44}.

4.5.5. BIOPSIA PULMONAR

La realización de una biopsia pulmonar permite establecer el diagnóstico de certeza. Sin embargo, al tratarse de una técnica no exenta de riesgos, sólo está indicada en aquellos pacientes con un patrón radiológico que sea inconsistente para NIU, indeterminado para NIU, o cuando las características clínicas y/o radiológicas nos hagan pensar en otras posibilidades diagnósticas ^{12,40}.

Los distintos métodos para realizar un estudio histológicos son:

1. FIBROBRONCOSCOPIA: la realización de una fibrobroncoscopia, con lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial pueden contribuir al diagnóstico en algunas EPID. EL BAL tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de la FPI; sin embargo, hay determinadas EPID en las que podría ser muy útil, como la presencia de linfocitosis mayor del 30% en aquellos pacientes en los que la posibilidad diagnóstica sea neumonitis por hipersensibilidad, una linfocitosis con un cociente CD4/CD8 mayor de 3,5, con una sensibilidad del 95%, sería diagnóstica de sarcoidosis, la presencia de una eosinofilia en el BAL mayor del 25% sería diagnóstica de neumonía eosinofilia crónica. La realización del BAL permitiría también establecer el diagnóstico diferencial

con otras enfermedades como las infecciones respiratorias o la linfangitis carcinomatosa^{8,9,17}.

La biopsia transbronquial no suele ser útil para el diagnóstico del patrón NIU, debido fundamentalmente al tamaño de las muestras obtenidas, dado que el diagnóstico de NIU precisa de una serie de características microscópicas que requieren muestras de mayor tamaño. En la biopsia transbronquial pueden encontrarse focos de fibroblastos aislados, pero no suelen ser suficientes para la confirmación del diagnóstico histológico. En distintos estudios, se ha demostrado que hasta el 30% de los pacientes con un patrón de NIU pueden ser diagnosticados por BTB con un alto valor predictivo positivo, pero muy bajo valor predictivo negativo. Esto podría hacernos pensar que, sin ser la técnica de elección, en aquellos pacientes en los que estuviese contraindicado la realización de una biopsia quirúrgica, junto con una clínica y un TACAR sugestivo de FPI, la BTB podría contribuir a la confirmación diagnóstica⁴⁵. Por otra parte, La biopsia transbronquial puede ser útil para la detección de granulomas en la Sarcoidosis.

2. CRIOBIOPSIA: Este procedimiento ha surgido como alternativa diagnóstica a la biopsia quirúrgica con una menor morbi mortalidad. Fue descrito en 2009 por Babiak, y permite la obtención de muestras de mayor tamaño que en la BTB. La técnica consiste en introducir una criosonda, a una temperatura de -85°C a -95°C a través del broncoscopio flexible, lo que produce la congelación de una zona del pulmón, permitiendo así tomar la muestra. Existen tres tipos de sondas (2,4, 1,9 y 1,1 mm), siendo las más utilizadas las de 1,9 mm. El congelante más utilizado es el óxido nitroso, pudiendo usarse también monóxido de carbono o nitrógeno líquido. Las principales

complicaciones son el neumotórax y el sangrado, siendo la mortalidad menor que en la biopsia quirúrgica.

La limitación principal de la técnica es que, en muchas ocasiones, las muestras tomadas suelen ser centrales y del mismo lóbulo, no pudiéndose llegar al diagnóstico al tratarse de patologías con afectación periférica.

Hoy en día, la criobiopsia puede diagnosticar hasta el 70-80% de los patrones NIU. Sin embargo, la biopsia quirúrgica continúa siendo el “gold standard” para el diagnóstico anatomopatológico de FPI.

El estudio COLDICE, es el primer estudio randomizado, multicéntrico, prospectivo, en el que se analizan 65 pacientes a los que se les realizaron ambos procedimientos (biopsia quirúrgica y criobiopsia). En la biopsia quirúrgica el patrón de NIU fue identificado en 33 pacientes (50,8%), con una concordancia del 81,5% en la criobiopsia. Con esta última técnica fue infrecuente encontrar la descripción de un patrón subpleural o de fibrosis paraseptal, mientras que la fibrosis parcheada, los focos de fibroblastos o ausencia de diagnóstico alternativo fueron los hallazgos más frecuentes. El nivel de confianza en el diagnóstico por parte de los patólogos fue mayor en la biopsia quirúrgica que en la interpretación de las muestras de criobiopsia, la cual aumentaba cuando se completaba con la discusión multidisciplinar. El nivel de confianza en el diagnóstico fue más bajo en aquellos pacientes de mayor edad, con historia familiar y con un patrón asimétrico⁴⁶.

La criobiopsia se posiciona como una alternativa ideal para aquellos pacientes en los que la biopsia quirúrgica supone un alto riesgo, alcanzando un mayor nivel de

confianza en el diagnóstico cuando se discuten los resultados en una sesión multidisciplinaria^{12,40,47}.

3. BIOPSIA QUIRÚRGICA: La biopsia quirúrgica es el mejor método para el diagnóstico de aquellos pacientes en los que no se haya podido confirmar el diagnóstico con la clínica y la TACAR.

La realización de videotoracoscopia ha demostrado tener un menor porcentaje de complicaciones y se asocia a menos días de hospitalización que la toracotomía abierta. La técnica ideal incluir muestras de distintos lóbulos, a una distancia de 2-3 centímetros de la pleura y con una profundidad de 1-2 cm, pudiendo llegar a tener cada muestra un tamaño de hasta 4cm.

Esta técnica no está exenta de complicaciones, pudiendo provocar incluso una exacerbación de la enfermedad. Las principales complicaciones son el neumotórax, las neumonías, otras infecciones y exacerbaciones. En un estudio realizado en EEUU, en el que se analizaron pacientes en los que se realizó una biopsia quirúrgica, se llegó a alcanzar una mortalidad del 1-7%. Los principales factores de riesgo que aumentan la mortalidad son: sexo masculino, edad más avanzada (principalmente en mayores de 65 años), presencia de comorbilidad, la realización de toracotomía tiene mayor riesgo que la realización de videotoracoscopia y una capacidad de difusión menor del 50%. El diagnóstico pretest de FPI, en sí mismo, aumenta la mortalidad en comparación con otras sospechas diagnósticas. Por lo tanto, aunque sigue siendo el “gold standard” para alcanzar el diagnóstico de las EPID, la decisión de realizarla debe tomarse de manera individualizada y de acuerdo con el paciente^{11,12,40}.

4.5.6 EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

Desde la publicación de las guías del 2002, el diagnóstico de las enfermedades intersticiales, principalmente las fibróticas, es dinámico, debe establecerse por la integración de la visión del clínico, el radiólogo y el anatomopatólogo (en aquellos pacientes en los que haya una biopsia disponible). Este equipo multidisciplinar permite, no solo establecer el diagnóstico con un adecuado nivel de certeza, sino también determinar la necesidad de realizar una biopsia pulmonar u otras pruebas complementarias, así como decidir el manejo y seguimiento posterior. A día de hoy supone el “gold standard” para establecer el diagnóstico de las EPID^{7,11,12}.

El grado de acuerdo Interobservador en el diagnóstico de EPID, desde el punto de vista radiológico, es sólo moderado-bajo, siendo la presencia o no de panalización el punto principal de discrepancia. Desde el punto de vista anatomopatológico, el grado de acuerdo es sólo bajo. En distintos estudios han demostrado que la variabilidad interobservador, entre los clínicos, los radiólogos y los patólogos, disminuye considerablemente tras la discusión multidisciplinar. En un estudio realizado en Reino Unido, se observó un cambio en el diagnóstico previo a la discusión multidisciplinar de hasta el 50% de los pacientes que fueron diagnosticados previamente de FPI, con una disminución de hasta el 42% de los pacientes etiquetados previamente como inclasificables⁴⁷.

Las guías recomiendan realizar una biopsia pulmonar en aquellos pacientes que presentan un patrón indeterminado para NIU, alternativo para NIU o con características clínico y/o radiológicas sugestivos de otras posibilidades diagnósticas, seguido siempre de la discusión multidisciplinar para integrar los datos clínicos,

radiológicos y anatomopatológicos y establecer así un diagnóstico de certeza. Sin embargo, la biopsia pulmonar no está exenta de complicaciones. En muchas ocasiones la discusión multidisciplinar permite disminuir el número de biopsias a realizar. En un estudio descriptivo realizado en el Reino Unido, de los pacientes con EPID que se presentaron en sesión multidisciplinar, solo en el 9% se recomendó realizar una biopsia pulmonar; además en el 31% de aquellos en los que se había realizado biopsia pulmonar previamente, el diagnóstico fue confirmado en la sesión multidisciplinar simplemente con los datos clínicos y radiológicos⁴⁸.

Las EPID, son enfermedades que pueden tener un mal pronóstico, como es el caso de la FPI. Es por ello que el diagnóstico debe ser precoz, para poder iniciar un tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad. La discusión multidisciplinar permite alcanzar este diagnóstico precozmente e iniciar el tratamiento correcto con un fármaco antifibrótico, evitando un retraso en el diagnóstico y el uso de fármacos incorrectos, como los corticoides, que no solo no han demostrado beneficio si no que tienen un efecto perjudicial en esta enfermedad⁴⁹.

Los equipos multidisciplinarios, deben tener datos estandarizados, aplicables a todos los pacientes, aunque no siempre se alcanza el diagnóstico. La discusión multidisciplinar debe ser esencialmente un proceso por el cual la combinación de una base de evidencia junto con una sospecha clínica pueda aumentar la posibilidad de confirmar el diagnóstico de FPI u otras alternativas diagnósticas.

Hay que destacar tres puntos fundamentales del equipo multidisciplinar:

1. Se deben presentar en la sesión multidisciplinaria solo aquellos pacientes con sospecha clínica de FPI que no han podido ser catalogados previamente, para poder confirmar o descartar el diagnóstico con un alto nivel de evidencia.
2. El equipo multidisciplinario debe estar formado como mínimo por un neumólogo, un radiólogo y un anatomopatólogo, con experiencia en patología intersticial. Los reumatólogos con experiencia en conectivopatías podrían participar en determinadas situaciones, así como otros especialistas (genetistas etc....) seleccionados para casos específicos
3. No todos los hospitales tienen las mismas posibilidades. Por tanto, en aquellos centros donde no haya radiólogo o patólogo expertos en patología intersticial o no se puedan remitir a centros de referencia, la telemedicina puede ser una buena alternativa para establecer el diagnóstico multidisciplinario.

En conclusión, la discusión multidisciplinaria supone el “gold standard” en el algoritmo diagnóstico de las EPID. Permite alcanzar un alto grado de certeza al integrar los datos clínicos, radiológicos y/o anatomopatológicos. De esta manera evita la realización de pruebas o tratamiento inadecuados, pudiendo establecer un diagnóstico y un tratamiento precoz.

4.6. MANEJO DE LAS ENFERMEDADES INTERSTICIALES

El tratamiento de las EPID debe ser individualizado, valorando el riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente. Algunas EPID como las vasculitis o las enfermedades rápidamente progresivas como las miositis antiMDA-5 van a requerir una actitud agresiva con tratamiento inmunosupresor potente, mientras que otras enfermedades

como la sarcoidosis o la neumonía organizada, pueden llegar a tener una resolución espontánea.

La elección del tratamiento, al igual que el diagnóstico debe ser multidisciplinar, principalmente en las enfermedades autoinmunes¹⁰.

4.6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de las EPID ha experimentado numerosos avances en la última década.

Hasta entonces, la FPI era una enfermedad sin tratamiento. Posteriormente,

el enfoque terapéutico empezó a cambiar a raíz de la nueva hipótesis fisiopatológica de la enfermedad, en la que se planteó el desarrollo del proceso como una alteración reparativa epitelio-mesenquimal que podía iniciarse sin una inflamación previa y en el que se planteó que el tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador no habían demostrado modificar el curso de la enfermedad. A partir de ese momento, se abren nuevas vías de investigación y aparece la “era antifibrótica”.

Hasta el año 2014, el tratamiento de elección eran los corticoides y los inmunosupresores, pero a raíz del estudio PANTHER⁵⁰, no solo demostraron no tener eficacia, sino que se detectó un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con dichos fármacos en comparación con placebo. Es en este año en el que a raíz de los resultados de los estudios ASCEND⁵¹ e INPULSIS⁵², se demuestra la eficacia de dos fármacos antifibróticos (pirfenidona y nintedanib), que permiten aumentar el tiempo libre de progresión de la enfermedad, mejorando la supervivencia desde 2,5 a 5 años sin tratamiento, a 8-10 años con el mismo⁵³

Pirfenidona: es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas, capaz de inhibir la proliferación fibroblástica, la síntesis de proteínas y las citoquinas profibrogénicas.

En la FPI se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos. Pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). En los ensayos clínicos realizados se ha objetivado enlentecer el deterioro de la FVC, aumenta la supervivencia frente a la progresión, reduce la mortalidad y mejora la capacidad de ejercicio⁵¹.

Nintedanib es un inhibidor triple de los receptores tirosinquinasa, con actividad anti-factor de crecimiento derivado de las plaquetas, antifactor de crecimiento de los fibroblastos y antifactor de crecimiento vascular endotelial, relacionados todos ellos con los mecanismos que conducen a la fibrosis. Se une de forma competitiva al sitio de unión del ATP, bloqueando la señalización intracelular necesaria para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, lo que constituye el mecanismo esencial de la patología de la FPI. Además, inhibe la proteína tirosina quinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src (Src). Se ha demostrado que enlentecer el

deterioro de la FVC, reduce la frecuencia de las exacerbaciones, tiene una tendencia a reducir la mortalidad y produce una posible mejora en los parámetros de calidad de vida

La dosis recomendada de nintedanib es de 150mg dos veces al día, administradas aproximadamente con 12 horas de diferencia⁵².

Dado que la fibrosis pulmonar, independientemente de la causa que la produce tiene una misma fisiopatología, se han realizado diversos estudios con los fármacos antifibróticos en las enfermedades fibrosantes no FPI.

El estudio SENSICIS⁵⁴ fue el primer ensayo clínico en el que se analizó la eficacia de nintedanib en pacientes con EPID-Esclerodermia a 52 semanas frente a placebo. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de esclerodermia desde hace menos de 7 años desde que apareció síndrome de Raynaud y afectación de al menos 10% de fibrosis en la TACAR. En el ensayo, los pacientes podrían estar en tratamiento con micofenolato mofetilo adyuvante, aunque no con otros biológicos. El objetivo primario del estudio fue analizar la caída de la FVC en estos pacientes con respecto al grupo placebo. Se demostró una disminución de la FVC a las 52 semanas de tratamiento de hasta un 50% menos en el grupo tratado con nintedanib frente al grupo placebo, con una tolerancia adecuada, siendo el principal efecto secundario la diarrea (76% en el grupo nintedanib frente a un 36% en el grupo placebo), aunque en su mayoría fueron eventos adversos leves-moderados. El grupo tratado con micofenolato tuvo una menor caída de FVC, de 23 ml frente a 55 ml/año en los pacientes sin tratamiento con micofenolato. A raíz de este estudio en Estados Unidos

se aprobó la indicación de tratamiento con nintedanib en pacientes con EPID fibrosante y esclerodermia.

En el año 2016 se publicó el estudio LOTUS⁵⁵, un ensayo fase II en el que se analizaron la eficacia y la tolerabilidad de la pirfenidona en pacientes con EPID fibrosante y esclerodermia a 16 semanas. En él se confirmó una buena tolerancia; aunque la frecuencia de los eventos adversos fue de un 96%, la retirada del fármaco solo se tuvo que realizar en un 4% de los pacientes.

El estudio INBUILD⁵⁶, publicado en el año 2019, analizó la eficacia de nintedanib en EPID fibrosantes progresivas, independientemente de la causa que la producía. El grupo más numeroso fue el de EPID asociado a conectivopatías (26%) seguido por el de neumonitis por hipersensibilidad crónica fibrosante (25%), inclasificables (19%), NINE fibrosante (18,9%), otros (12,2%). En este estudio, los criterios de progresión se definieron como un deterioro, en las 24 semanas previas a la inclusión de los pacientes, de FVC > 10%, o de un 5-10% con empeoramiento de la sintomatología o progresión radiológica o empeoramiento clínico, con aumento de la fibrosis en el TACAR (estos parámetros son los que habitualmente se usan en la práctica clínica en la actualidad). El objetivo primario fue analizar la caída de la FVC a las 52 semanas frente a placebo. Se detectó que, en el grupo que recibió tratamiento, la caída de la FVC fue un 60% menor con respecto al grupo placebo, independientemente del patrón radiológico. En este estudio no se permitió el uso previo de inmunosupresores. En los estudios post-hoc se demostró que nintedanib fue eficaz en la reducción de la caída de la FVC, independientemente de la patología que tuviese el paciente (neumonitis por hipersensibilidad 73.1 [-8.6 a 154.8], EPID asociada a conectivopatías 104.0 [21.1,

186.9], NINE fibrosante 141.6 [46.0, 237.2], inclasificables 68.3 [-31.4, 168.1], y otras EPID fibrosantes 197.1 [77.6, 316.7]. A día de hoy, nintedanib tiene indicación en ficha técnica para pacientes con EPID fibrosante progresiva no FPI.

En un ensayo clínico fase 2, randomizado, placebo-control, se evaluó la eficacia de pirfenidona en pacientes con una EPID inclasificable a las 48 semanas de tratamiento. El objetivo primario fue analizar la caída de la FVC en espirometrías realizadas por el paciente en su domicilio. Estos datos no se pudieron analizar correctamente debido a la variabilidad de los resultados espirométricos, aunque si se detectó una tendencia a una menor caída de la FVC en el grupo tratado con pirfenidona frente a placebo (87ml vs 150ml). Si se alcanzó el objetivo secundario, en el que se analizó la caída de la FVC en espirometrías realizadas en hospital (17,8 ml vs 113 ml)⁵⁷.

En el estudio RELIEF⁵⁸, a pesar de que se detuvo precozmente por dificultad en el reclutamiento y porque el número de pacientes analizados fue pequeño (n: 67 pacientes) se detectó una menor caída de la FVC en el grupo de pacientes con EPID fibrosante no FPI (Asbestosis, conectivopatías, NINE fibrosante, neumonitis por hipersensibilidad crónica) tratado con pirfenidona frente al grupo placebo.

Con toda esta evidencia científica, hoy en día las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT recomiendan nintedanib como tratamiento de elección para las EPFP mientras que sugieren realizar más ensayos clínicos para mejorar la evidencia para pirfenidona¹².

El tratamiento de elección de la neumonitis por hipersensibilidad es la detección y retirada de la exposición del antígeno causante. La no identificación del antígeno se asocia con una mayor mortalidad; sin embargo, esto solo se alcanza en el 47% de los pacientes según la serie de Fernández Pérez⁵⁹. El tratamiento farmacológico de

elección son los corticoides, aunque su indicación se basa en distintas series de casos, habiendo solo un estudio randomizado, realizado en el año 1996, en el que 36 granjeros fueron tratados con prednisona a dosis medias durante 8 semanas, junto con el abandono de la exposición. En dicho estudio se detecta una mejoría de la FVC al año de seguimiento, incluido en el 50% de los pacientes que volvieron al trabajo⁶⁰. En las formas refractarias se van a utilizar los fármacos ahorradores de corticoides (FAME). En distintas series se ha demostrado una eficacia similar con el tratamiento con micofenolato en comparación con azatioprina, con una mejoría de la DLCO en los diferentes estudios analizados⁶¹. Como fármaco de tercera elección, para casos refractarios, el fármaco indicado es el rituximab aunque esta recomendación se basa en series de casos. La más larga es la de Ferreira et al. En la que se analizaron 20 pacientes con neumonitis por hipersensibilidad refractaria tratados con rituximab. En 7 de ellos mejoró la FVC a los 6 meses del tratamiento y en los otros 13, aunque no mejoró la FVC, si se detectó una menor caída de la FVC; que pasó de un 8% en los 6 meses previos al inicio de tratamiento a un 3% de caída tras el inicio de rituximab⁶².

En el caso de las EAS, la decisión de iniciar un tratamiento y con qué fármaco, debe ser tomada juntamente con Reumatología, para alcanzar la máxima eficacia de control de la enfermedad, tanto a nivel de la afectación pulmonar como de las manifestaciones sistémicas. El tratamiento de elección en estos pacientes son los corticoides, excepto en la esclerodermia, que como efecto secundario podrían producir crisis renales. Los fármacos ahorradores de corticoides indicados en las EAS se basan principalmente en los resultados de ensayos realizados en esclerodermia. Así la ciclofosfamida ha resultado ser un fármaco superior a placebo en pacientes tratados un año frente a placebo, con una mejoría de la FVC y de las alteraciones radiológicas⁶³. En el

Sclerodermy Lung Study II, se analizó la superioridad de Ciclofosfamida durante un año de tratamiento seguido de placebo otro año frente a Micofenolato, siendo ambos fármacos igual de eficaces⁶⁴. El fármaco de segunda elección en casos refractarios suele ser rituximab aunque solo hay un ensayo clínico randomizado, publicado en 2023, en el que se analizó la superioridad de rituximab frente a ciclofosfamida en paciente con EAS y EPID (esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, miositis) a 48 semana, sin embargo la caída de la FVC en el grupo tratado con ciclofosfamida fue de 4 ml menos comparado con rituximab⁶⁵.

En artritis reumatoide, la experiencia publicada de tratamiento con FAMEs biológicos, se limita a estudios observacionales, realizados principalmente con abatacept y rituximab⁶⁶. En la serie de Narvaez, en la que se analizaron 31 pacientes de EPID asociada a artritis reumatoide, tratado con rituximab, se detectó una tendencia a la estabilización funcional y radiológica⁶⁷. En la serie de Fernández-Díaz, en la que se analizaron 263 pacientes con EPID fibrosante y AR, tratados con abatacept, se detectó una tendencia a la estabilización o mejoría de la FVC en el 90% y en el 70% de la afectación radiológica⁶⁸. Por ello, a pesar de la limitación de estos estudios de vida real, los resultados son consistentes y sugieren que tanto abatacept como rituximab son fármacos seguros en el tratamiento de las EPID-AR y eficaces, ya que consiguen estabilizar e incluso mejorar en algunos casos, la función respiratoria y los hallazgos en la TACAR⁶⁹.

El tratamiento de elección de la sarcoidosis son los corticoides. En múltiples estudios se ha demostrado su efecto beneficioso, al suprimir la producción de citoquinas, incluyendo TNF- α e IFN- δ , las cuales contribuyen a la formación de granulomas^{69,70}.

Aunque los pacientes mejoran su sintomatología y se reducen los marcadores inflamatorios al inicio del tratamiento, éste está indicado al menos 6 meses a un año ya que mejora la historia natural de la enfermedad y disminuye la mortalidad. En un estudio Delphi se determinó que las dosis de prednisona superiores a 10 mg se consideran demasiado elevadas como tratamiento de mantenimiento, por lo que en estos pacientes será necesario añadir un fármaco de segunda elección como ahorrador de corticoides⁷¹. Metotrexate, azatioprina y leflunomida son los fármacos de segunda elección como alternativa terapéutica. De todos ellos el de elección es el metotrexate, un antagonista del ácido fólico que inhibe el metabolismo de la purina y la pirimidina, así como la síntesis del ácido amino y poliamino. Puede tener un efecto antiinflamatorio, sobre las células T, inhibiendo la activación de las citoquinas y por tanto la cascada inflamatoria⁷². En dos estudios se ha demostrado la eficacia de metotrexate, observándose una mejoría de la FVC y una disminución de la dosis de prednisona utilizada^{73,74}.

En aquellos casos refractarios, los fármacos indicados son los anti-TNF (el principal precursor de la formación de los granulomas), siendo el más utilizado, por la evidencia científica que ha demostrado, el infliximab. En un ensayo, doble ciego, placebo-control, fase III, en el que se analizaron 138 pacientes con sarcoidosis pulmonar, refractaria al tratamiento con prednisona, que recibieron tratamiento con infliximab frente a placebo, se objetivó una mejoría del 2,5% de la FVC en el grupo tratado frente a placebo⁷⁵. En un estudio retrospectivo más reciente, el 58,5% de los pacientes con sarcoidosis pulmonar y extrapulmonar tratados con inflixamb mejoraron tanto radiológica y funcionalmente⁷⁶.

4.6.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico es fundamental en el manejo de las EPID, para mejorar fundamentalmente la calidad de vida, la supervivencia y la tolerancia al ejercicio de estos pacientes.

4.6.2.1. OXIGENOTERAPIA

En los pacientes con EPID es frecuente, incluso desde fases iniciales de la enfermedad presentan desaturación al ejercicio, aún con cifras de oxígeno (O₂) normales en reposo. Esto es debido a la alteración en el intercambio ventilación/perfusión que se produce en estas enfermedades. Aunque el oxígeno es un tratamiento usado en la práctica clínica de manera rutinaria, su evidencia científica es limitada. Distintos estudios han demostrado que el uso de O₂ para la deambulación, supone una mejoría en la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la distancia recorrida por el paciente^{77,78}. En un estudio Delphi, en el que participaron 20 expertos, se llegó a la conclusión que el O₂ para la deambulación estaría indicado en aquellos pacientes con una saturación menor del 80% en la prueba de marcha de 6 minutos o que tuviesen una saturación < del 88% pero con sintomatología asociada⁷⁹. En el estudio AMbOx se analizaron 84 pacientes, con una saturación basal menor del 88% o con desaturación en la prueba de marcha, detectándose una mejoría en los cuestionarios de calidad de vida, en aquellos pacientes a los que se prescribió O₂ para deambulación, frente a los que no⁸⁰.

Los pacientes con EPID en fase avanzada, asocian hipoxemia en reposo. La indicación de O₂ en estos pacientes es la misma que en otras enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC: en los pacientes con una pO₂ < 55mmHg, o en aquellos con

una pO₂ entre 55 y 60mmHg que asocien fallo cardiaco derecho, poliglobulia o hipertensión pulmonar. En estos enfermos, el número de horas de uso debería ser de un mínimo de 15 horas diarias⁸¹.

4.6.2.2. REHABILITACIÓN

Las EPID se caracterizan, por una pérdida de la capacidad funcional, disnea e hipoxemia secundaria al ejercicio. La rehabilitación pulmonar mejora la sintomatología, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida, el estado de salud de estos pacientes y, en general, de todos aquellos con enfermedades respiratorias crónica.

La rehabilitación respiratoria incluye el examen físico, ejercicios de fisioterapia torácica, un esfuerzo individual por el paciente, entrenamiento respiratorio, técnicas de relajación, reducir la tensión muscular y mejorar la ansiedad o la depresión del paciente. Además, incluye educación en determinados hábitos de la vida, como la nutrición o el abandono del hábito tabáquico⁸².

En un estudio realizado a 402 pacientes con EPID a los que se le administró 5 sesiones a la semana de rehabilitación durante 30 días, se detectó una mejoría de 46 metros en la distancia recorrida, en la prueba de la marcha de 6 minutos, con una leve mejoría de la FVC (>1%) al finalizar el programa de rehabilitación. La mejoría en la distancia recorrida se detectó principalmente en aquellos pacientes con una FVC más baja, una TLC menor; y con necesidad de oxígeno crónico domiciliario; de hecho, el 80% de estos pacientes recibían tratamiento con oxigenoterapia, lo que indica que la rehabilitación respiratoria, está indicada y es eficaz en aquellos pacientes con una EPID avanzada⁸³.

En una revisión Cochrane publicada en el año 2020 se demostró que la rehabilitación respiratoria era una práctica segura, incluso en aquellos pacientes con FPI; en los que

se detectaba una mejoría de la capacidad de ejercicio, la sintomatología y la calidad de vida⁸⁴.

4.6.2.3. TRASPLANTE DE PULMÓN

En los pacientes con EPID cuya enfermedad progresa a pesar del tratamiento farmacológico, la única opción terapéutica es el trasplante de pulmón, el cuál ha demostrado mejorar y aumentar la calidad de vida en los individuos con enfermedades respiratorias avanzadas. La International Society for Heart and Lung transplantation (ISHLT) ha registrado un aumento en el número de los trasplantes de pulmón en los últimos años de cerca de 4500 pacientes desde 2017, calculando que, de éstos, 3/4 partes se realizan en Estados Unidos (EEUU) y Europa (55% y 34% respectivamente)⁸⁵⁻⁸⁷. Además, se han modificado las enfermedades en las que se realiza un trasplante de pulmón, pasando de ser la EPOC la primera indicación de este procedimiento en el año 2007 a que, en la actualidad, sean las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, las que han experimentado un incremento del 40,5%, correspondiendo el 32,4% de ellas a pacientes con FPI^{88,89}. En este sentido, hasta el 60% de los trasplantes de pulmón en EEUU se deben a enfermedades pulmonares intersticiales difusas⁹⁰. Aunque en la era antifibrótica se ha producido una disminución en la caída de la función pulmonar en la FPI, sigue siendo una enfermedad progresiva que, inexorablemente, terminará en situación de insuficiencia respiratoria y muerte al cabo de los años. Es por eso que las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT realizan una fuerte recomendación a favor del trasplante de pulmón en los pacientes con esta enfermedad, lo que supone un aumento de la supervivencia del 75% frente al tratamiento farmacológico, habiéndose demostrado que, además, es la única vía de

mejora de la sintomatología, la calidad de vida y la supervivencia en el tiempo^{91,12}. Aunque las indicaciones del trasplante pulmonar en pacientes con FPI estén cambiando, es importante identificar qué pacientes se podrían beneficiar del mismo, así como el momento y la edad de la indicación, y prestar atención a las comorbilidades como el reflujo gastroesofágico, la hipertensión pulmonar, la obesidad o la diabetes mellitus, dado que pueden aumentar el riesgo de complicaciones por el trasplante⁹²⁻⁹⁴.

Para mejorar la supervivencia, es crucial remitir al paciente a una unidad de trasplante de manera precoz, ya que el tiempo en lista de espera podría ser de hasta varios años. Los pacientes con EPID, deberían ser remitidos a una unidad de trasplante cuando presenten una FVC < 80% o una DLCO < 40%, estén en tratamiento con O₂ en reposo o en ejercicio, o tengan datos de progresión en el año previo (caída del 5-10% del valor absoluto de la FVC o del 10% de la DLCO o progresión en la TACAR). En el caso de FPI, dada la evolución heterogénea de la enfermedad, la derivación a trasplante debe plantearse de manera precoz, en el momento del diagnóstico o cuando haya progresión refractaria al tratamiento (tabla 4)⁹⁵.

El trasplante de pulmón puede ser uni o bipulmonar. En los últimos años se ha detectado un incremento en el número de trasplantes bipulmonares en Estados Unidos y en Europa. A pesar de que el trasplante unipulmonar supone un menor tiempo en la lista de espera quirúrgica, un menor tiempo del procedimiento y un menor riesgo de complicaciones, el trasplante bipulmonar ha demostrado una mayor supervivencia y un menor número de rechazo crónico injerto contra huésped. La supervivencia media postrasplante es del 50% a los 5 años⁹⁶⁻⁹⁷.

Tabla 4.- Indicaciones para remitir a trasplante pulmonar e incluir en lista quirúrgica.

DIAGNÓSTICO	Momento remitir a trasplante	Inclusión lista de espera
EPID	-FVC <80% o DLCO <40% -O2 reposo o ejercicio -Cualquiera de los siguientes en el año previo: <ul style="list-style-type: none"> • Caída del 5% de la FVC • Caída del 10% de la DLCO • Progresión fibrosis en la TACAR -Considerar remitir: <ul style="list-style-type: none"> • En el momento diagnóstico de la FPI • En el momento diagnóstico de EAS-EPID • Progresión radiológica de EPID 	-SO ₂ <88% -Desaturación marcha <88% o caída de 50 metros en la distancia -Cualquiera de las siguientes <ul style="list-style-type: none"> • Caída del 10% de la FVC • Caída del 15% de la DLCO • Caída de la FVC > 5% con progresión radiológica • Hipertensión pulmonar • Exacerbación EPID

Modificado de Mannem H, Aversa M, Keller T, Kapnadak S. The Lung Transplant Candidate, Indications Timing, and Selection Criteria. Clin Chest Med 44 (2023) 15–doi.org/10.1016/j.ccm.2022.10.001

En el caso de la sarcoidosis, aunque el 90% de los pacientes tienen un buen pronóstico, si existe una evolución a fibrosis y es preciso recurrir al trasplante debe realizarse una valoración cardiológica previa exhaustiva, para descartar posibles miocardiopatías, las cuales supondrían un criterio de exclusión del trasplante. Además de los pacientes con extensa afectación mediastínica y calcificaciones de las adenopatías el riesgo quirúrgico es mayor⁹⁸.

4.7. COMPLICACIONES

4.7.1. EXACERBACIÓN DE LAS EPID

Una de las complicaciones más grave en la historia natural de las EPID son las exacerbaciones. Collard et al. definieron las exacerbaciones de la FPI como un empeoramiento brusco de los síntomas en los últimos 30 días, con la aparición de

nuevas imágenes en el TAC y habiendo descartado otras causas (infecciones respiratorias, neumotórax, tromboembolismo pulmonar o fallo cardiaco). En 2016, esta definición se amplió a cualquier deterioro respiratorio agudo, que se acompañase de nuevos infiltrados radiológicos, habiendo descartado un origen cardiológico^{99,100}.

La incidencia de las exacerbaciones en la FPI es del 5-19%, siendo menos frecuente en otras EPID. En la serie de Suzuki et al, las exacerbaciones en las EPID fibrosantes no FPI ocurrían en el 3,21%, frente al 8,28% por cada 100 pacientes año en la FPI¹⁰¹. Las exacerbaciones son más frecuentes en pacientes con un patrón de NIU, histológico y/o radiológico, así como en las EPID-EAS, seguido por aquellos con NH, NINE fibrosante o Asbestosis¹⁰².

En el caso de la FPI, las exacerbaciones se asocian a un peor pronóstico. En la serie de Natuizik et al, se registró una mortalidad intrahospitalaria del 40% en estos pacientes. La mortalidad posthospitalización a los 90 días se calcula que es del 50% de los pacientes, siendo del 50 al 100% en las EPID-EAS y del 75-100% en el caso de la neumonitis por hipersensibilidad¹⁰³.

Los principales factores de riesgo para desarrollar una exacerbación, en el caso de la FPI, son una peor función pulmonar, con niveles más bajos de FVC o DLCO, una mayor afectación radiológica y niveles elevados de KL-6¹⁰⁴. En el caso de las EPID no FPI, los factores de riesgo más habituales incluyen la edad avanzada, una peor función pulmonar, o niveles más bajos de pO₂. En base a los datos de las exacerbaciones de la FPI, se sugiere que las alteraciones en la coagulación, la autoinmunidad y el daño

epitelial, pueden jugar un papel importante en el desarrollo de estas exacerbaciones¹⁰⁵.

4.7.2.-HIPERTENSIÓN PULMONAR

En las EPID la hipertensión pulmonar se produce por diferentes mecanismos, que incluyen el engrosamiento, la obliteración y la vasoconstricción de los pequeños y grandes vasos¹⁰⁶. La hipertensión pulmonar asociada a las EPID se clasifica dentro del grupo III y se define mediante los siguientes parámetros hemodinámicos $MPAP \geq 20$ mmHg, $PAWP \geq 15$ mmHg y $PVR \geq 2$ ¹⁰⁷.

Los pacientes con EPID que presentan una hipertensión pulmonar presentan una disnea desproporcionada, que se acompaña de una caída de la DLCO y una desaturación al ejercicio mayor de la esperable, como consecuencia de la alteración asociada en la relación ventilación/ perfusión¹⁰⁸. La hipertensión pulmonar es, además, un factor de riesgo para el desarrollo de una exacerbación y se asocia a una mayor mortalidad postrasplante¹⁰⁹⁻¹¹²

La mejor prueba de screening para detectar hipertensión pulmonar es el ecocardiograma. Esta prueba no solo permite estimar el valor de la presión sistólica en la arteria pulmonar y la dilatación del ventrículo derecho, sino también la disfunción del ventrículo izquierdo¹¹⁰.

Hoy en día, el tratamiento de elección de la hipertensión pulmonar del grupo III es el de la enfermedad de base. El estudio INCREASE, analizó la eficacia del treprostinil inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPID frente a placebo, siendo el objetivo principal la mejoría en la distancia recorrida en la prueba de la

marcha de 6 minutos. Se detectó una mejoría de 30 metros que fue estadísticamente significativa, en el grupo que recibió treprostín inhalado en comparación con el grupo de pacientes que recibió placebo. Por lo que treprostín inhalado podría posicionarse como una posible opción terapéutica en los pacientes con EPID e hipertensión pulmonar¹¹³.

4.8. PRONÓSTICO DE LAS EPID

Las EPID son enfermedades raras, con una alta mortalidad. De todas ellas, la de peor pronóstico es la FPI, que presenta una supervivencia sin tratamiento en torno a los 2,5-5 años, pero que muchos tumores malignos, de hecho, solo el cáncer de páncreas y el de pulmón tienen una peor supervivencia. No obstante, a raíz del inicio del tratamiento con los fármacos antifibróticos su supervivencia ha mejorado considerablemente, llegando a alcanzar los 8-10 años. Aun así, sigue siendo la EPID de peor pronóstico⁵³. El estudio PROGRESS, un estudio multicéntrico, europeo, en el que se analizaron 1395 pacientes con EPID, de los cuales 335 tenían FPI, 449 EPID no progresivas y 168 EPID fibrosantes progresivas. La supervivencia fue peor en este último grupo, siendo la media de esta de 5 años. Dentro de este grupo, las de peor pronóstico son las enfermedades clasificables, con una mortalidad del 70% a los 5 años, seguido por la neumonitis por hipersensibilidad con una mortalidad del 25-30% a los 5 años. Sin embargo, la supervivencia de las EPID-EAS (exceptuando la de la artritis reumatoide asociada a patrón NIU que es similar a la de la FPI) y la sarcoidosis es muy superior, siendo del 80%-86% a los 5 años¹¹⁴.

5.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las EPID, son un grupo minoritario de enfermedades de mal pronóstico que producen un deterioro en la calidad de vida del paciente y se asocian a una baja supervivencia.

A raíz de los estudios ASCEND⁵² e INPULSIS⁵³, se aprueban los fármacos antifibróticos, pirfenidona y nintedanib respectivamente, como los únicos que han demostrado un aumento del tiempo libre de progresión de la enfermedad, una mejoría en la calidad de vida, una disminución en las exacerbaciones y una tendencia a disminuir la mortalidad, habiendo aumentado la supervivencia a 8-10 años. Los nuevos avances en la investigación farmacológica, así como el interés que se ha comenzado a desarrollar por estas patologías, han mejorado los procesos diagnósticos y han ampliado las opciones terapéuticas en estos pacientes.

Se desconoce la prevalencia exacta de estas enfermedades, debido fundamentalmente a su variabilidad geográfica, las variaciones en función del sexo o la edad de los pacientes y las diferentes clasificaciones utilizadas o metodologías empleadas en los distintos estudios epidemiológicos. La FPI sigue siendo la EPID más frecuente, con una incidencia en España del 4,6 al 7,4 por cada 100000 habitantes y una prevalencia de 8000-12000 casos anuales, seguida por la neumonitis por hipersensibilidad o la sarcoidosis, la prevalencia de esta última es del 4,7 al 6,4 por 100.000 habitantes, siendo más frecuente en el Norte de Europa, en mujeres y en la raza negra.

A pesar de existir hoy en día distintos tratamientos para frenar la progresión de estas enfermedades, el único tratamiento curativo es el trasplante de pulmón, siendo además las EPID el principal motivo de trasplante en la actualidad.

La prevalencia y la incidencia de estas enfermedades va en aumento. El conocimiento epidemiológico de estas patologías, de las tendencias en las complicaciones, los motivos de ingreso hospitalario o del trasplante pulmonar, son útiles para permitir un mejor manejo de estas. Una de las herramientas disponibles en España para conocer estos datos es el sistema CMBD, que analiza todos los diagnósticos al alta de los pacientes hospitalizados, permitiendo así ser una herramienta de gestión útil, mejorando la calidad asistencial y facilitando la investigación clínica y epidemiológica¹¹⁵.

6.HIPOTESIS Y OBJETIVOS

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Las características sociodemográficas, clínicas y las comorbilidades de los pacientes con FPI, sarcoidosis y otras EPID, pueden aumentar la morbimortalidad intrahospitalaria y del trasplante pulmonar.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS GLOBALES

- a) Analizar la incidencia de la FPI, la sarcoidosis y el trasplante de pulmón por EPID, en pacientes ingresados en los hospitales españoles.
- b) Describir y analizar las características clínicas y sociodemográficas a lo largo del tiempo de los pacientes ingresados con FPI, sarcoidosis o que han recibido un trasplante de pulmón.
- c) Estudiar la prevalencia de las diferentes comorbilidades asociadas a la FPI y a la sarcoidosis, así como su asociación en función del género y la edad.
- d) Evaluar las comorbilidades asociadas al trasplante de pulmón en paciente con FPI y EPID no FPI.
- e) Evaluar la mortalidad intrahospitalaria asociada a las enfermedades intersticiales pulmonares difusas.

2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Evaluar las diferencias por sexo en la incidencia y en las características clínicas, en los pacientes ingresados con diagnóstico de FPI o sarcoidosis.
- b) Analizar la incidencia de pacientes con EPID a los que se realiza un trasplante de pulmón, así como las enfermedades a las que se les realiza.
- c) Evaluar las características clínicas y las comorbilidades por sexo en los pacientes con FPI y sarcoidosis.
- d) Evaluar las comorbilidades más frecuentes que se asocian a los pacientes con trasplante de pulmón.
- e) Analizar las infecciones asociadas al trasplante de pulmón en pacientes hospitalizados.
- f) Evaluar la incidencia de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados con FPI y con sarcoidosis.
- g) Evaluar las características clínicas y las comorbilidades asociadas a la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con FPI, sarcoidosis.
- h) Describir y comparar las características clínicas, comorbilidades, complicaciones e infecciones postrasplante en pacientes con FPI y EPID no FPI.

7.ARTÍCULOS PUBLICADOS

7. ARTICULOS PUBLICADOS

7.1. Proyecto 1. Analizar las diferencias por sexo y las características de los pacientes con FPI hospitalizados en España desde el año 2016 al 2019.

Artículo 1. López-Muñiz Ballesteros B, López-Herran M, Lopez-de-Andrés A, Hernandez-Barrera V, Jiménez-García R, Carabantes-Alarcon D, Jiménez-Trujillo I, de Miguel-Diez J. Sex Differences in the Incidence and Outcomes of Patients Hospitalized by Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Spain from 2016 to 2019. J Clin Med. 2021 Aug 6;10(16):3474. doi: 10.3390/jcm10163474.



Article

Sex Differences in the Incidence and Outcomes of Patients Hospitalized by Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Spain from 2016 to 2019

Belén López-Muñiz Ballesteros ¹, Marta López-Herranz ^{2,*}, Ana Lopez-de-Andrés ³, Valentín Hernández-Barrera ⁴, Rodrigo Jiménez-García ³ , David Carabantes-Alarcon ³ , Isabel Jiménez-Trujillo ⁴ and Javier de Miguel-Diez ^{5,6}

- ¹ Respiratory Department, Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031 Madrid, Spain; belenmb@yahoo.es
² Nursing Department, Faculty of Nursing, Physiotherapy and Podology, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
³ Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; anailo04@ucm.es (A.L.-d.-A.); rodrijim@ucm.es (R.J.-G.); dcaraban@ucm.es (D.C.-A.)
⁴ Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, 28922 Madrid, Spain; valentin.hernandez@urjc.es (V.H.-B.); isabel.jimenez@urjc.es (I.J.-T.)
⁵ Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), 28007 Madrid, Spain; javier.miguel@salud.madrid.org
⁶ Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
* Correspondence: martal11.ucm@gmail.com; Tel.: +34-91-394-1521



Citation: López-Muñiz Ballesteros, B.; López-Herranz, M.; Lopez-de-Andrés, A.; Hernández-Barrera, V.; Jiménez-García, R.; Carabantes-Alarcon, D.; Jiménez-Trujillo, I.; de Miguel-Diez, J. Sex Differences in the Incidence and Outcomes of Patients Hospitalized by Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Spain from 2016 to 2019. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3474. <https://doi.org/10.3390/jcm10163474>

Academic Editor: Yan Sanders

Received: 22 June 2021

Accepted: 4 August 2021

Published: 6 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: To assess sex differences in the incidence, characteristics, procedures and outcomes of patients admitted with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); and to analyze variables associated with in-hospital mortality (IHM). (2) Methods: We analyzed data collected by the Spanish National Hospital Discharge Database, 2016–2019. (3) Results: We identified 13,278 hospital discharges (66.4% men) of IPF (primary diagnosis 32.33%; secondary diagnosis: 67.67%). Regardless of the diagnosis position, IPF incidence was higher among men than women, increasing with age. Men had 2.74 times higher IPF incidence than women. Comorbidity was higher for men in either primary or secondary diagnosis. After matching, men had higher prevalence of pulmonary embolism and pneumonia, and women of congestive heart failure, dementia, rheumatoid disease and pulmonary hypertension. Invasive ventilation, bronchoscopy and lung transplantation were received more often by men than women. IHM was higher among men with IPF as primary diagnosis than among women and increased with age in both sexes and among those who suffered cancer, pneumonia or required mechanical ventilation. (4) Conclusions: Incidence of IPF was higher among men than women, as well as comorbidity and use of bronchoscopy, ventilation and lung transplantation. IHM was worse among men than women with IPF as primary diagnosis, increasing with age, cancer, pneumonia or mechanical ventilation use.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; incidence; in-hospital mortality; sex; Spain

1. Introduction

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause, which usually affects elderly adults and is characterized by a radiological or pathological pattern of usual interstitial pneumonia [1]. The diagnosis is made, after excluding other causes of interstitial lung disease, with the combination of the radiological and pathological pattern, in those patients who have undergone a surgical biopsy, and the subsequent discussion by a multidisciplinary team [2,3].

IPF is a disease with a poor prognosis, with a mean survival of 2–5 years, which can vary from 27.4 months in severe forms (FVC <50%) to 55.6 months in mild forms

(FVC >70%). The appearance of anti-fibrotic drugs has improved life expectancy, reaching an average of 8 years actually [4]. The course of the disease is variable, with a difficult to predict prognosis, with respiratory failure related to disease progression being the main cause of mortality [5].

IPF not only has a severe prognosis, but also it is the most common idiopathic interstitial pneumonia. Although its incidence has been increasing over the years, it is difficult to estimate it accurately because the studies carried out to date have used different methodologies and vary depending on the race and the geographical area studied. Thus, incidence figures have been described in the literature from 0.2 per 100,000 to 93.7 per 100,000 inhabitants, with values of 3 to 9 per 100,000 inhabitants per year in Europe and North America. In Spain, it is estimated that the incidence is 13 per 100,000 inhabitants in women and 20 per 100,000 inhabitants in men, with an approximate prevalence of 8000–12,000 patients [6–9]. Variable mortality figures have also been described in different countries. Thus, in the European WHO registry, in which patients with IPF from 17 countries were collected between the years 2001 to 2013, a mortality of 3.75 per 100,000 in men and 1.50 per 100,000 in women was estimated. In addition, this study found variations in the mortality figures over time, so that they tended to decrease in countries such as Austria or Croatia, while in others such as the United Kingdom, Finland or Portugal, an increasing trend in mortality has been reported in recent years [10].

Hospital records are crucial to knowing the incidence of IPF, the characteristics of the disease, its evolution over time, as well as its behavior before and after hospitalization [11,12]. In the study by Farrand et al., in which 691 patients with IPF were analyzed compared to 3452 controls, a greater consumption of healthcare resources was detected in patients with IPF since the year before diagnosis compared to the control group [11].

The objectives of the study were the following: (1) to assess sex-differences in the incidence, clinical characteristics, diagnostic and therapeutic procedures and in-hospital outcomes of patients admitted with a diagnosis, in primary or secondary position, of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Spain from 2016 to 2019; (2) to analyze the variables associated with in-hospital mortality (IHM) for men and women hospitalized with IPF as primary diagnosis.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Data Source

We carried out an epidemiological cohort study using data provided by the Spanish National Hospital Discharge Database (SNHDD). The SNHDD is a mandatory registry that includes data on all the hospital admissions in any Spanish hospital, public and private. The database includes basic demographic data (age, sex, province of residence), length of hospital stays (LOHS), up to a maximum of 20 diagnoses and procedures (diagnostic and therapeutic) conducted during the admission and the outcome of the hospitalization. The SNHDD is fulfilled using the information included in the patient's discharge report and in the hospital procedures databases. Since 2016, the SNHDD has been using the International Classification of Disease version 10 (ICD-10) to codify diagnosis and procedures. More details of the SNHDD are provided elsewhere [13].

2.2. Study Population

We analysed data from adults (aged 18 years or over) collected by the SNHDD in 2016, 2017, 2018 and 2019.

Our study population includes all patients discharged with a diagnosis of IPF in any diagnostic position of the SNHDD (ICD-10 code J84.112).

The analysis was conducted separately for women and men, to assess sex differences, according to study variables. The study population was also analysed according to the position of the IPF diagnosis in the discharge report (primary or secondary). The primary diagnosis is the clinical conditions that, in the opinion of the physician who completes the discharge report, is the principal cause for admitting the patient to the hospital. The

secondary diagnosis are other conditions present at admission, or diagnosed during the hospitalization, that are not the main reason for the hospital admission, but have affected the duration, procedures, or outcome of the hospitalization. Therefore, it is logical to think that only in patients with IPF as a primary diagnosis this condition was the cause of death. For those with IPF in a secondary position the cause of death would, in most cases, not be directly related to IPF but with other condition that resulted in the hospitalization.

Subjects with missing values or with “unknown” or “undetermined” in their variables of sex, age, LOHS, or outcome of the hospitalization were excluded from the study population.

2.3. Study Variables

Our main study variables were the incidence rates and the IHM after IPF hospitalization according to diagnosis position and sex.

To estimate incidences, we used population data provided by the Spanish National Statistics Institute [14]. The incidences are calculated per 100,000 inhabitants.

The remaining study variables included age, conditions in the Charlson Comorbidity Index (CCI), pulmonary embolism, pulmonary hypertension and pneumonia. The codes for these variables, located in any diagnosis fields of the database are shown in Table S1. The algorithms and codes to identify the conditions included in the CCI are those described by Sundararajan V et al. [15].

We retrieved data about tobacco use, therapeutic and diagnosis procedures such as oxygen prior to hospitalization, receipt of mechanical ventilation (invasive and non-invasive), computed tomography of the chest, respiratory function tests, bronchoscopy, lung scintigraphy and lung transplant (see Table S1 for ICD10 codes).

2.4. Propensity Score Matching

Propensity score matching (PSM) was used to make the baseline characteristic of the study sub-groups, namely men and women and of those with and without IPF as a primary diagnosis, more comparable [16]. As described before, to conduct PSM we used multivariable logistic regression we obtained a propensity score (PS) for each patient that was then matched with a patient in the subgroup to be compared with a similar PS value [17]. The variables included to obtain the PS were age and the chronic conditions present at admission.

2.5. Statistical Analysis

We presented our results for men and women separately and stratified by the diagnosis position of IPF.

Poisson regression models were used to assess differences in the incidences, according to sex and diagnosis position for the period 2016–2019.

Descriptive analysis included means or medians with standard deviations (SD) or interquartile ranges (IQR), as required, for continuous variables and absolute frequencies and percentages for categorical variables.

Bivariate analysis included *t*-test, Mann–Whitney test or Fisher exact test, depending on the types of variables being compared.

Multivariate logistic regression has been used to identify which variables were associated with IHM among men and women with IPF codified in primary diagnosis position. The construction of these models was undertaken following the recommendation of Hosmer et al. [17].

Stata version 14 program (Stata, College Station, TX, USA) was used as statistical software.

2.6. Sensitivity Analysis

It has been reported that when patients with interstitial lung disease such as IPF have any rheumatoid disease, this lung disease should be diagnosed as not “idiopathic” but connective tissue disease-associated (secondary) in most cases [18]. In our investigation,

we decided to use the ICD 10 code J84.112 to identify IPF, beside whether a code for any rheumatoid diseases was present so that these cases may be misclassified. In order to control this bias, we have analyzed the database excluding those patients hospitalized with IPF as primary or secondary diagnosis with any code for rheumatoid disease in any diagnosis position.

2.7. Ethical Aspects

The anonymized databases of the SNHDD are provided free of charge by the Spanish Ministry of Health after a justified request form is fulfilled and sent [19]. Therefore, the need to obtain the approval by an ethics committee is waived according to the Spanish legislation.

3. Results

We identified 13,278 hospital discharges (66.4% men and 33.56% women) of patients aged ≥ 18 years admitted with a primary diagnosis of IPF (4294; 32.33%) or secondary diagnosis of IPF (8984; 67.67%) in Spain between 2016 and 2019.

Regardless of the diagnosis position, the overall incidence of IPF per 100,000 inhabitants was higher among men than women (11.85 per 100,000 men vs. 5.64 per 100,000 women; $p < 0.001$). The result of the Poisson regression adjusted by age showed that men had 2.74 (IRR 2.74, 95% CI 2.64–2.84) times higher incidence of IPF than women.

When Poisson regression analysis was conducted to compare differences in the incidences between men and women, for primary and secondary diagnosis of IPF, we obtained an IRR of 3.06 (95% CI 2.64–2.84) and IRR 2.61 (95% CI 2.50–2.73), respectively.

When the number of cases per year were compared, we observed that the proportion of primary and secondary diagnosis seems to increase among men and decrease among women.

For both sexes, overall incidence increased with age, reaching the highest values in the ≥ 80 years' group in women (51.47 per 100,000 women) and in the 70–79 years' group in men (35.16 per 100,000 men). In all age strata men had significantly higher figures than women (Table 1).

As can be seen in Table 2, women hospitalized with IPF as primary diagnosis (74.7 years vs. 71.69 years; $p < 0.001$) or secondary diagnosis (78.91 years vs. 76.06 years; $p < 0.001$) were significantly older than men. On the other hand, the mean values of CCI were higher for men in either primary (1.15 vs. 0.94; $p < 0.001$) or secondary diagnosis (2.15 vs. 1.67; $p < 0.001$).

The most frequent chronic conditions found in the discharge reports of men with a diagnosis of IPF were chronic pulmonary disease (27.9%), diabetes (25.97%) and congestive heart failure (20.55%). Among women, congestive heart failure (25.86%), diabetes (21.84%) and chronic pulmonary disease (20.36%) were the most prevalent conditions.

Beside the diagnosis position of IPF, in men the following conditions were more frequently codified than women: myocardial infarction, peripheral vascular disease, chronic pulmonary disease, and diabetes. Women had more dementia and rheumatoid disease.

Overall, pulmonary hypertension was found in (13.54% of women and 11.28% of men $p < 0.001$), with similar figures beside the IPF diagnosis position.

Pneumonia was an uncommon diagnosis when IPF was the primary diagnosis, 3% for men and 3.7% for women ($p = 0.231$) but appeared more frequently if IPF was in a secondary position (13.84% among men and 12.03% among women; $p = 0.016$).

Tobacco use was much more prevalent among men than women regardless of whether IPF was codified in a primary or secondary position with figures around 50% for men and 10% for women.

Table 1. Incidence of hospital admissions with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Spain from 2016 to 2019 according to diagnosis position, sex, year and age groups.

	Primary			Secondary			Both		
	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value
Incidence (2016–2019), <i>n</i> (Inc/10 ⁵)	2998 (4.03)	1296 (1.64)	<0.001	5825 (7.82)	3159 (4)	<0.001	8823 (11.85)	4455 (5.64)	<0.001
2016, <i>n</i> (%)	714 (23.82)	361 (27.85)	0.005	1329 (22.82)	828 (26.21)	<0.001	2043 (23.16)	1189 (26.69)	<0.001
2017, <i>n</i> (%)	811 (27.05)	372 (28.7)	0.266	1601 (27.48)	937 (29.66)	0.028	2412 (27.34)	1309 (29.38)	0.013
2018, <i>n</i> (%)	681 (22.72)	282 (21.76)	0.490	1454 (24.96)	678 (21.46)	<0.001	2135 (24.2)	960 (21.55)	0.001
2019, <i>n</i> (%)	792 (26.42)	281 (21.68)	0.001	1441 (24.74)	716 (22.67)	0.028	2233 (25.31)	997 (22.38)	<0.001
Age 18–59 years, <i>n</i> (%)	355 (11.84)	122 (9.41)	0.020	370 (6.35)	169 (5.35)	0.056	725 (8.22)	291 (6.53)	0.001
Age 60–69 years, <i>n</i> (%)	835 (27.85)	265 (20.45)	<0.001	993 (17.05)	336 (10.64)	<0.001	1828 (20.72)	601 (13.49)	<0.001
Age 70–79 years, <i>n</i> (%)	1111 (37.06)	388 (29.94)	<0.001	2057 (35.31)	882 (27.92)	<0.001	3168 (35.91)	1270 (28.51)	<0.001
Age 80 year or over, <i>n</i> (%)	697 (23.25)	521 (40.2)	<0.001	2405 (41.29)	1772 (56.09)	<0.001	3102 (35.16)	2293 (51.47)	<0.001

Inc/10⁵: Incidence per 100,000 people. *p* value for comparison of men versus women.

Table 2. Prevalence of clinical conditions, procedures and in-hospital outcomes in patients hospitalized with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Spain, according to sex and diagnosis position.

	Primary			Secondary			Both		
	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value
Age, mean (SD)	71.69 (10.4)	74.7 (11.22)	<0.001	76.06 (10.21)	78.91 (10.44)	<0.001	74.58 (10.48)	77.68 (10.84)	<0.001
CCI, mean (SD)	1.15 (1.38)	0.94 (0.92)	<0.001	2.15 (2)	1.67 (1.57)	<0.001	1.81 (1.77)	1.46 (1.41)	<0.001
Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	203 (6.77)	9 (0.69)	<0.001	528 (9.06)	135 (4.27)	<0.001	731 (8.29)	144 (3.23)	<0.001
Congestive heart failure, <i>n</i> (%)	434 (14.48)	190 (14.66)	0.875	1379 (23.67)	962 (30.45)	<0.001	1813 (20.55)	1152 (25.86)	<0.001
Peripheral vascular disease, <i>n</i> (%)	163 (5.44)	11 (0.85)	<0.001	528 (9.06)	94 (2.98)	<0.001	691 (7.83)	105 (2.36)	<0.001
Cerebrovascular disease, <i>n</i> (%)	62 (2.07)	33 (2.55)	0.328	321 (5.51)	191 (6.05)	0.296	383 (4.34)	224 (5.03)	0.073
Dementia, <i>n</i> (%)	38 (1.27)	32 (2.47)	0.004	205 (3.52)	217 (6.87)	<0.001	243 (2.75)	249 (5.59)	<0.001
Chronic pulmonary disease, <i>n</i> (%)	653 (21.78)	237 (18.29)	0.010	1809 (31.06)	670 (21.21)	<0.001	2462 (27.9)	907 (20.36)	<0.001
Rheumatoid disease, <i>n</i> (%)	51 (1.7)	50 (3.86)	<0.001	187 (3.21)	261 (8.26)	<0.001	238 (2.7)	311 (6.98)	<0.001

Table 2. Cont.

	Primary			Secondary			Both		
	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value
Peptic ulcer disease, <i>n</i> (%)	18 (0.6)	5 (0.39)	0.376	35 (0.6)	13 (0.41)	0.240	53 (0.6)	18 (0.4)	0.142
Mild liver disease, <i>n</i> (%)	148 (4.94)	54 (4.17)	0.274	297 (5.1)	123 (3.89)	0.010	445 (5.04)	177 (3.97)	0.006
Diabetes, <i>n</i> (%)	693 (23.12)	242 (18.67)	0.001	1598 (27.43)	731 (23.14)	<0.001	2291 (25.97)	973 (21.84)	<0.001
Diabetes with complications, <i>n</i> (%)	34 (1.13)	15 (1.16)	0.947	184 (3.16)	66 (2.09)	0.003	218 (2.47)	81 (1.82)	0.017
Hemiplegia or paraplegia, <i>n</i> (%)	5 (0.17)	1 (0.08)	0.470	29 (0.5)	22 (0.7)	0.232	34 (0.39)	23 (0.52)	0.276
Renal disease, <i>n</i> (%)	240 (8.01)	111 (8.56)	0.539	1027 (17.63)	550 (17.41)	0.793	1267 (14.36)	661 (14.84)	0.461
Cancer, <i>n</i> (%)	83 (2.77)	21 (1.62)	0.025	525 (9.01)	125 (3.96)	<0.001	608 (6.89)	146 (3.28)	<0.001
Metastatic solid tumor, <i>n</i> (%)	31 (1.03)	6 (0.46)	0.063	285 (4.89)	44 (1.39)	<0.001	316 (3.58)	50 (1.12)	<0.001
Moderate or severe liver disease, <i>n</i> (%)	17 (0.57)	9 (0.69)	0.621	114 (1.96)	26 (0.82)	<0.001	131 (1.48)	35 (0.79)	0.001
AIDS/HIV, <i>n</i> (%)	2 (0.07)	0 (0)	0.352	9 (0.15)	1 (0.03)	0.095	11 (0.12)	1 (0.02)	0.064
Pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	34 (1.13)	10 (0.77)	0.279	114 (1.96)	43 (1.36)	0.040	148 (1.68)	53 (1.19)	0.030
Pulmonary hypertension, <i>n</i> (%)	394 (13.14)	179 (13.81)	0.554	601 (10.32)	424 (13.42)	<0.001	995 (11.28)	603 (13.54)	<0.001
Pneumonia, <i>n</i> (%)	90 (3)	48 (3.7)	0.231	806 (13.84)	380 (12.03)	0.016	896 (10.16)	428 (9.61)	0.320
Tobacco use, <i>n</i> %	1546 (51.57)	151 (11.65)	<0.001	2829 (48.57)	288 (9.12)	<0.001	4375 (49.59)	439 (9.85)	<0.001
Oxygen prior to hospitalization, <i>n</i> (%)	929 (30.99)	394 (30.4)	0.703	1497 (25.7)	916 (29)	0.001	2426 (27.5)	1310 (29.41)	0.021
Noninvasive ventilation, <i>n</i> (%)	104 (3.47)	28 (2.16)	0.023	154 (2.64)	81 (2.56)	0.821	258 (2.92)	109 (2.45)	0.113
Invasive ventilation, <i>n</i> (%)	111 (3.7)	24 (1.85)	0.001	140 (2.4)	41 (1.3)	<0.001	251 (2.84)	65 (1.46)	<0.001
Computed tomography of the chest, <i>n</i> (%)	466 (15.54)	183 (14.12)	0.232	570 (9.79)	253 (8.01)	0.005	1036 (11.74)	436 (9.79)	0.001
Respiratory function tests, <i>n</i> (%)	97 (3.24)	38 (2.93)	0.601	60 (1.03)	36 (1.14)	0.630	157 (1.78)	74 (1.66)	0.622
Bronchoscopy, <i>n</i> (%)	140 (4.67)	36 (2.78)	0.004	98 (1.68)	24 (0.76)	<0.001	238 (2.7)	60 (1.35)	<0.001
Lung scintigraphy, <i>n</i> (%)	25 (0.83)	6 (0.46)	0.188	2 (0.03)	2 (0.06)	0.534	27 (0.31)	8 (0.18)	0.180
Lung transplant, <i>n</i> (%)	154 (5.14)	29 (2.24)	<0.001	8 (0.14)	2 (0.06)	0.315	162 (1.84)	31 (0.7)	<0.001
Length of stay, median (IQR)	7 (8)	7 (7)	0.066	7 (7)	7 (7)	0.670	7 (7)	7 (7)	0.150
In-hospital mortality, <i>n</i> (%)	539 (17.98)	183 (14.12)	0.002	914 (15.69)	421 (13.33)	0.003	1453 (16.47)	604 (13.56)	<0.001

CCI: Charlson Comorbidity Index. AIDS/HIV: Acquired immunodeficiency syndrome/Human immunodeficiency virus. *p* value for the comparison between men and women.

Regarding procedures, oxygen prior to hospitalization, was being used by 27.5% of men and 29.41% of women ($p = 0.021$). Invasive ventilation and bronchoscopy were received by more men than women beside the diagnosis position. Lung transplant was conducted in 162 men and 31 women with IPF (1.84% vs. 0.7%; $p < 0.001$), in most cases with IPF as a primary diagnosis.

The IHM observed for the period 2016–2019 were 17.98% for men and 14.12% for women with IPF as primary diagnosis ($p = 0.002$) and 15.69% and 13.33% ($p = 0.003$) respectively, when it was codified as secondary diagnosis.

The distribution of clinical conditions and procedures after PSM are shown in Table 3. As can be seen after matching, the differences in the prevalence of most clinical conditions became not significant. However, for the entire study population men still had higher prevalence of pulmonary embolism and pneumonia and women of congestive heart failure, dementia and rheumatoid disease and pulmonary hypertension.

The proportion of men who received invasive ventilation, bronchoscopy and lung transplant remained significantly higher than women after PSM.

The IHM after PSM was higher among men than women with IPF as primary (18.47% vs. 14.12%; $p = 0.003$) and secondary diagnosis (16.36% vs. 13.33%; $p = 0.001$).

The results of the multivariable analysis to identify which variables are associated with dying in the hospital after IPF as primary diagnosis, according to sex, are shown in Table 4. In both sexes the IHM increased with age and was higher among those who suffered cancer, pneumonia or required mechanical ventilation (invasive or not invasive). The need of oxygen prior to hospitalization was also a risk factor for men and women with IPF as primary diagnosis.

Bronchoscopy and lung transplant were procedures associated to a better survival among men with IPF as primary diagnosis.

When both men and women were analysed together to assess the effect of sex on the IHM for patients with IPF as primary diagnosis we obtained the results shown in Supplementary Table S2. This multivariable logistic regression confirms the results of the PSM showing that men have higher IHM than women in those discharged with IPF as primary diagnosis (OR 1.43 95% CI 1.15–1.77).

The protective effect of diabetes in the IHM among those with IPF (OR 0.66; 95% CI 0.48–0.9) is remarkable.

Sensitivity Analysis

Table S3 shows the incidence and in-hospital mortality of hospital admissions with IPF, excluding all patients with a diagnosis code for any rheumatoid disease in Spain from 2016 to 2019, according to diagnosis position, sex, year and age groups. As can be seen in this table, the incidence, IHM and distribution of the study population were very similar to the results shown in Table 1. The incidence and the IHM of IPF as a primary or secondary diagnosis, when all patients with any code for rheumatoid disease were excluded, remained significantly higher among men than women. Furthermore, according to the total number of cases from 2016 to 2019, an increment is observed among men and a reduction among women. This is the same time trend observed with the entire study population (Table 1).

The results of the logistic regression to identify variables associated with IHM among men and women with a primary diagnosis of IPF are shown in Table S4. The variables found to be significantly associated were the same ones found before patients with rheumatoid disease were excluded.

Table 3. Prevalence of clinical conditions, procedures and in-hospital outcomes in patients hospitalized with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Spain, according to sex and diagnosis position after propensity score matching.

	Primary			Secondary			Both		
	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value
Age, mean (SD)	74.28 (10.27)	74.7 (11.22)	0.317	78.74 (9.17)	78.91 (10.44)	0.497	77.4 (9.73)	77.68 (10.84)	0.187
CCI, mean (SD)	0.83 (0.79)	0.94 (0.92)	0.015	1.57 (1.47)	1.67 (1.57)	0.013	1.35 (1.28)	1.46 (1.41)	0.001
Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	32 (2.38)	9 (0.69)	<0.001	105 (3.37)	135 (4.27)	0.063	137 (3.08)	144 (3.23)	0.671
Congestive heart failure, <i>n</i> (%)	217 (16.16)	190 (14.66)	0.287	834 (26.8)	962 (30.45)	0.001	1051 (23.59)	1152 (25.86)	0.013
Peripheral vascular disease, <i>n</i> (%)	13 (0.97)	11 (0.85)	0.747	86 (2.76)	94 (2.98)	0.615	99 (2.22)	105 (2.36)	0.671
Cerebrovascular disease, <i>n</i> (%)	25 (1.86)	33 (2.55)	0.230	173 (5.56)	191 (6.05)	0.409	198 (4.44)	224 (5.03)	0.195
Dementia, <i>n</i> (%)	22 (1.64)	32 (2.47)	0.132	176 (5.66)	217 (6.87)	0.047	198 (4.44)	249 (5.59)	0.013
Chronic pulmonary disease, <i>n</i> (%)	223 (16.6)	237 (18.29)	0.255	703 (22.59)	670 (21.21)	0.186	926 (20.79)	907 (20.36)	0.619
Rheumatoid disease, <i>n</i> (%)	44 (3.28)	50 (3.86)	0.420	153 (4.92)	261 (8.26)	<0.001	197 (4.42)	311 (6.98)	<0.001
Peptic ulcer disease, <i>n</i> (%)	3 (0.22)	5 (0.39)	0.448	14 (0.45)	13 (0.41)	0.817	17 (0.38)	18 (0.4)	0.866
Mild liver disease, <i>n</i> (%)	53 (3.95)	54 (4.17)	0.774	124 (3.98)	123 (3.89)	0.853	177 (3.97)	177 (3.97)	0.999
Diabetes, <i>n</i> (%)	229 (17.05)	242 (18.67)	0.277	695 (22.33)	731 (23.14)	0.446	924 (20.74)	973 (21.84)	0.205
Diabetes with complications, <i>n</i> (%)	6 (0.45)	15 (1.16)	0.040	55 (1.77)	66 (2.09)	0.354	61 (1.37)	81 (1.82)	0.091
Hemiplegia or paraplegia, <i>n</i> (%)	4 (0.3)	1 (0.08)	0.192	17 (0.55)	22 (0.7)	0.450	21 (0.47)	23 (0.52)	0.762
Renal disease, <i>n</i> (%)	81 (6.03)	111 (8.56)	0.012	525 (16.87)	550 (17.41)	0.570	606 (13.6)	661 (14.84)	0.095
Cancer, <i>n</i> (%)	17 (1.27)	21 (1.62)	0.445	137 (4.4)	125 (3.96)	0.378	154 (3.46)	146 (3.28)	0.638
Metastatic solid tumor, <i>n</i> (%)	5 (0.37)	6 (0.46)	0.718	49 (1.57)	44 (1.39)	0.552	54 (1.21)	50 (1.12)	0.693
Moderate or severe liver disease, <i>n</i> (%)	4 (0.3)	9 (0.69)	0.146	20 (0.64)	26 (0.82)	0.403	24 (0.54)	35 (0.79)	0.151
AIDS/HIV, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	NA	0 (0)	1 (0.03)	0.321	0 (0)	1 (0.02)	0.317
Pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	7 (0.52)	10 (0.77)	0.422	70 (2.25)	43 (1.36)	0.008	77 (1.73)	53 (1.19)	0.034
Pulmonary hypertension, <i>n</i> (%)	169 (12.58)	179 (13.81)	0.351	339 (10.89)	424 (13.42)	0.002	508 (11.4)	603 (13.54)	0.002
Pneumonia, <i>n</i> (%)	30 (2.23)	48 (3.7)	0.026	497 (15.97)	380 (12.03)	<0.001	527 (11.83)	428 (9.61)	0.001
Tobacco use, <i>n</i> %	640 (47.65)	151 (11.65)	<0.001	1415 (45.47)	288 (9.12)	<0.001	2055 (46.13)	439 (9.85)	<0.001

Table 3. Cont.

	Primary			Secondary			Both		
	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value	Men	Women	<i>p</i> -Value
Oxygen prior to hospitalization, <i>n</i> (%)	391 (29.11)	394 (30.4)	0.470	792 (25.45)	916 (29)	0.002	1183 (26.55)	1310 (29.41)	0.003
Noninvasive ventilation, <i>n</i> (%)	30 (2.23)	28 (2.16)	0.898	71 (2.28)	81 (2.56)	0.467	101 (2.27)	109 (2.45)	0.576
Invasive ventilation, <i>n</i> (%)	43 (3.2)	24 (1.85)	0.028	67 (2.15)	41 (1.3)	0.009	110 (2.47)	65 (1.46)	0.001
Computed tomography of the chest, <i>n</i> (%)	216 (16.08)	183 (14.12)	0.159	258 (8.29)	253 (8.01)	0.684	474 (10.64)	436 (9.79)	0.184
Respiratory function tests, <i>n</i> (%)	37 (2.76)	38 (2.93)	0.784	29 (0.93)	36 (1.14)	0.417	66 (1.48)	74 (1.66)	0.496
Bronchoscopy, <i>n</i> (%)	49 (3.65)	36 (2.78)	0.205	35 (1.12)	24 (0.76)	0.134	84 (1.89)	60 (1.35)	0.044
Lung scintigraphy, <i>n</i> (%)	9 (0.67)	6 (0.46)	0.479	1 (0.03)	2 (0.06)	0.572	10 (0.22)	8 (0.18)	0.637
Lung transplant, <i>n</i> (%)	59 (4.39)	29 (2.24)	0.002	3 (0.1)	2 (0.06)	0.643	62 (1.39)	31 (0.7)	0.001
Length of stay, median (IQR)	7 (8)	7 (7)	0.081	7 (7)	7 (7)	0.757	7 (7)	7 (7)	0.495
In-hospital mortality, <i>n</i> (%)	248 (18.47)	183 (14.12)	0.003	509 (16.36)	421 (13.33)	0.001	757 (16.99)	604 (13.56)	<0.001

CCI: Charlson Comorbidity Index. AIDS/HIV: Acquired immunodeficiency syndrome/Human immunodeficiency virus. *p* value for the comparison between men and women.

Table 4. Logistic regression analysis to assess variables associated to in-hospital mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as primary diagnosis in Spain, according to sex.

	Primary	
	Men	Women
Age 18–59 years	1.58 (1.01–2.47)	3.58 (1.18–10.92)
Age 60–69 years	2.62 (1.69–4.05)	6.26 (2.1–18.72)
Age 70–79 years	3.29 (2.1–5.15)	7.28 (2.46–21.55)
Myocardial infarction	NS	NS
Congestive heart failure	NS	1.2 (1.01–1.43)
Chronic pulmonary disease	NS	NS
Diabetes	NS	NS
Hemiplegia or paraplegia	NS	NS
Cancer	3.73 (1.75–7.93)	2.57 (1.37–4.83)
Pulmonary hypertension	NS	NS
Pneumonia	2.44 (1.52–3.91)	5.98 (2.7–13.23)
Oxygen prior to hospitalization	1.37 (1.12–1.68)	2.11 (1.05–4.23)
Noninvasive ventilation	4.36 (2.82–6.73)	3.19 (1.04–9.73)
Invasive ventilation	5.55 (3.24–9.51)	4.36 (2.19–10.68)
Bronchoscopy	0.42 (0.22–0.82)	NS
Lung transplant	0.46 (0.24–0.91)	NS

NS Not significant.

4. Discussion

In our study, the incidence of IPF in men was almost three times higher than that of women, with an age-adjusted incidence of 2.74. According to our results, the differences in PFI between male and female patients could be associated, at least in part, with a lower level of smoking in women compared to men, since cigarette smoking is one of the most recognized risk factors for development of IPF [20]. The lower rate of CT performed in women could also influence these results, since sex-differences have previously been described in the diagnosis or treatment of respiratory diseases [21]. In this sense, data on antifibrotic therapy were not available for our study, but the effect of antifibrotic therapy on pulmonary function does not seem to differ between men and women [22].

Our results are similar to those of other series [23–25], having shown that the incidence increases after 65 years of age [3]. In our population the mean age of women was higher than among men. However, other authors such as Raghu et al. have not found significant differences with regard to age and sex [12,24,26].

Comorbidities in IPF worsen prognosis and delay diagnosis. Its frequency, like the disease itself, increases with increasing age. In the study by Farrand et al. [11] the Charlson index was significantly higher in patients with IPF compared to the control group (3.2 ± 2.5 vs. 2.0 ± 2.2). In our study, comorbidities were more frequent in men, the most common being chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus, and heart failure. These results differ from the Spanish National SEPAR registry, where the main associated comorbidity was gastroesophageal reflux (12.8%), followed by emphysema (12.1%), coronary disease (8.6%) and arterial hypertension (6.2%) [27].

The most frequent comorbidity in our study was COPD. This could be justified because tobacco is a risk factor for developing the two entities, both of which can coexist in the combined fibrosis-emphysema syndrome, described by Professor Cottin in 2005 [28,29]. The cause of the association between both diseases is unknown and is not fully explained

by the association with tobacco. In animal models, the surfactant protein D, TNF- α , interleukin-8 (IL-8) and elastase, have been shown to have a potential pathogenic component, although these data have not been confirmed to date in humans [30]. The prevalence of the association of fibrosis and emphysema is unknown and varies in different studies [31–33]. Thus, the prevalence in our series was 27.9%, while in that of Ryerson et al. [31], in which 365 patients with IPF were analyzed, it was 8%, and in that of Otsuka et al. [32], in which 831 patients who underwent resection for lung cancer were analyzed, it was 2.8%. However, in the series by Ye et al. [33], in which 125 patients with IPF were followed for 48 months, a prevalence of fibro-emphysema of 56% was detected. These differences are probably due to the different methodology used in the studies and to the fact that sometimes the criteria for the definition of fibro-emphysema and its radiological quantification are not clear.

Diabetes mellitus was the second most frequent comorbidity in our series in both men and women. In the study of Enomoto et al. [34], the prevalence of diabetes in patients with IPF was 32%. This study suggests that diabetes is a risk factor for developing IPF. Although the cause is unknown, hyperglycemia could act directly on alveolar cell damage or by participating in the activation of other pro-inflammatory or pro-fibrotic mediators [35].

Multiple studies have shown a high prevalence of cardiovascular disease in patients with IPF, this comorbidity being more frequent in it than in other interstitial diseases. In our series, it was associated with 20.55% of men with IPF and 25.86% of women. In the sample of Hubbard et al. [36], the prevalence of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic diseases was analyzed in a cohort of 920 patients with IPF and 3593 controls, demonstrating an increased risk of acute coronary disease and deep vein thrombosis in patients previously diagnosed with IPF. Nathan et al. [37] described a 65.8% prevalence of coronary artery disease in a series of 73 patients with IPF who underwent catheterization prior to transplantation. The cause of the association between IPF and cardiovascular events is unknown, although it has been suggested that the severe hypoxemia caused by the disease could contribute to developing these events. It is also unknown whether this association is due to IPF or the age of the patients and its association with other risk factors such as smoking or diabetes. What is clear is that the appearance of cardiovascular disease in patients with IPF makes it difficult to manage this disease and worsens its prognosis [30].

In our study, more interventions were performed in men, who underwent fiberoptic bronchoscopy more frequently than women and also received treatment with non-invasive mechanical ventilation more frequently. One of the main causes of hospital admission is acute respiratory failure, which may require the use of mechanical ventilation. In the study by Alqalyoobi et al. [38], patients admitted with respiratory failure had a mortality of 20.5%, this figure increasing to 40.8% in those who required non-invasive mechanical ventilation. However, mortality was lower in patients who were admitted to referral hospitals compared to those who were admitted to regional hospitals. Hence the importance of establishing early diagnosis and treatment protocols in these patients. Transplantation was also more frequent in men than in women, which could be explained by the higher prevalence of the disease in males and their younger age at the time of diagnosis.

In our investigation, among those with IPF as a primary diagnosis, after multivariable analysis the variables associated analysis with IHM in both sexes included aging, pneumonia and cancer. There are different explanations to justify this finding. It could be due to the fact that, in elderly people, the disease is more aggressive due to the lower response capacity of the organism, the diagnostic delay is more frequent due to the non-specificity of the clinic and it is more frequent to adopt a conservative attitude, performing fewer diagnostic tests. In addition, older people tend to have a greater number of comorbidities, which by themselves worsen the prognosis of the disease. To this must be added a worse tolerance to anti-fibrotic treatment in this group, with a greater number of side effects [39].

We found that suffering cancer was associated to a higher risk of dying during the hospitalization among men and women with a primary diagnosis of IPF. Different studies have described an increase in the incidence of cancer in patients with IPF, although the exact prevalence is unknown today. Ozawa et al. [40] analyzed a series of 103 patients with

IPF, of whom 20.4% developed lung cancer during the 10-year follow-up of the disease. In the series by Tomasetti et al. [41], poorer survival was demonstrated in IPF patients who developed lung cancer, although mortality in this series was mainly due to lung cancer progression and not IPF [39].

The use of anti-fibrotic drugs has contributed to improving the prognosis of IPF, with an increase in the time free of its progression and a tendency to decrease mortality, although there have been contradictory results in different studies. Thus, for example, in the American series by Jeganathan et al. [42], in which patients with IPF were analyzed from 2004 to 2017, a decrease in mortality adjusted by age and sex was detected, being 4.1% in men (from 75.4/10,000,000 inhabitants to 72.4%/1,000,000 inhabitants in 2017) and 13.4% in women (46.3/10,000,000 inhabitants in 2004 to 40.1/1,000,000 inhabitants in 2017), the main cause of death being the evolution of the disease itself. The only age group where an increase in mortality was detected was those over 85 years of age. However, this trend could be due, in addition to anti-fibrotic treatment, to better knowledge and management of the disease and to a reduction in tobacco use. In any case, the results of this series contradict those obtained in other older studies, such as that of Olson et al. [43], who observed that mortality increased between 1992–2003.

On the other hand, fiberoptic bronchoscopy, lung transplantation, or the presence of diabetes in our study were associated with better survival. The protective effect of fiberoptic bronchoscopy on IMH may be due to the fact that most patients undergoing bronchoscopy were admitted to the hospitals for diagnostic evaluation at the early and stable stage; in other words, fewer patients underwent bronchoscopy in the setting of serious acute events such as acute exacerbation and at the end-stage of IPF. On the other hand, the protective effect of lung transplantation on IMH can be explained by the fact that most patients undergoing lung transplantation could be successfully discharged with recovery. Lung transplantation is the only treatment in advanced stages of the disease, achieving significant functional improvement and improved survival. In fact, survival figures at one year of 81%, 64% at 3 years and 51% at 5 years have been described, this being similar to that of single or double lung transplantation [44].

In our series, the presence of diabetes was a protective factor for mortality. Nevertheless, this finding should be viewed with caution, especially when retrospective data are assessed. It could be related to the phenomenon of paradoxical obesity. In this way, in people with diabetes, overweight has been associated with a lower risk for in-hospital mortality [45]. It is also possible that patients with diabetes are admitted to the hospital more frequently than patients without diabetes with the same clinical severity. This would lead to a selection bias that could partly explain the lower IHM among patients with diabetes. However, in other series such as Hyldgaard et al. [46], patients with IPF and diabetes had a shorter survival. This increase in mortality was not related to the use of antidiabetics or intravenous corticosteroids, but the prognosis was worse in those patients in whom the diagnosis of diabetes was prior to that of IPF.

Our study has several limitations. The main one is that the data were obtained from an administrative database, in which the pathologies and procedures were coded according to the ICD-10-CM. Given this, we cannot know who made the diagnosis of IPF, a pulmonologist or other specialists, or if the diagnosis was confirmed in a multidisciplinary discussion or was established by a group of experts. On the other hand, anonymity precludes the extraction of specific data (i.e., people who moved from one hospital to another could appear twice).

Previous authors have used ICD10 and ICD 9 codes in administrative databases to assess the epidemiology of IPF in Canada [23], Italy [47], Sweden [48], Japan [49] and USA [24], among others. Ley et al. [50] using the Kaiser Permanente Northern California database estimated that the positive predictive value of the IPF algorithm based on ICD9 was only 42.2% (95% CI, 30.6 to 54.6%) with a sensitivity of 55.6% (95% CI, 21.2 to 86.3%). Hopkins et al. [23] used ICD10 codes to investigate the prevalence and incidence of IPF in Canada with an administrative database suggesting that this disease classification may

be more specific than ICD-9 codes. The reason for the higher validity of ICD10 is that the term IPF was not included in the ICD-9 codes, and ICD-9 codes may classify more patients with other common ILDs such as diffuse pulmonary fibrosis [23]. As far as we know, no validation studies of the ICD10 IPF code have been carried out so far. This can be explained by the low prevalence of this disease, which makes it very difficult to review the medical records of a few and very geographically dispersed patients.

Another limitation of studies which only use hospital admission databases is that they cannot detect those patients who are followed solely through outpatient visits and who are never hospitalized (e.g., those who die before their first hospitalization) [51].

However, as highlighted in a review of epidemiological studies in IPF, the analysis of health care databases is the most common methodologies used to identify cases of IPF. This approach provides information from a large population without the expenditure required by the creation of a national registry; moreover, it is critical for accruing a sufficient sample size for epidemiological studies for rare diseases such as IPF [51]. These authors conclude that despite the aforementioned limitations, health care administrative databases are useful tools to investigate the epidemiology of a rare disease like IPF [51].

The SNHDD does not collect the specific cause of death, so it is possible that some patients with a primary diagnosis of IPF died as a consequence of other conditions.

In our investigation, we considered that all hospitalizations with an ICD 10 code for IPF (J84.112) referred to a patient who suffered this disease beside the presence of a code for any rheumatoid diseases. This may result in an overestimation of the real incidence of IPF as patients with rheumatoid diseases may have fibrosis secondary to these diseases. In any case, the results of the sensitivity analyses, excluding patients with any rheumatoid diseases, are very similar, suggesting that the effect of potential misclassification is unlikely to have significantly altered the major findings of this study, and would not affect the sex differences found in our study. However, future studies with more detailed clinical data are required to confirm our conclusions.

Despite these limitations, the SNHDD has the advantage of being part of the Spanish National Health System, which covers almost 100% of hospital admissions in Spain [18]. In addition, Spain is a large country and has a public health system that provides complete and free medical coverage to the entire population. Thus, patients come from a wide variety of socioeconomic categories, which contributes to improving the external validity of our results.

5. Conclusions

In conclusion, this study provides solid data on the sociodemographic characteristics of patients admitted for IPF, their associated comorbidities, and the main causes of mortality. All of this offers us a better understanding of the disease, something that can be useful for developing new management strategies to deal with it.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10163474/s1>, Table S1. International Classification of Disease 10th edition (ICD-10) codes for the clinical diagnosis and procedures used in this investigation. Table S2. Logistic regression analysis to assess comorbid conditions associated to in-hospital mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Spain, according to diagnosis position. Table S3. Sensitivity analysis. Incidence and in hospital mortality of hospital admissions with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), excluding all patients with a diagnosis code for any rheumatoid disease in Spain from 2016 to 2019, according to diagnosis position, sex, year and age groups. Table S4. Sensitivity analysis. Logistic regression analysis to assess variables associated to in-hospital mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as primary diagnosis excluding all patients with a diagnosis code for any rheumatoid disease in Spain, according to sex.

Author Contributions: Conceptualization, B.L.-M.B., J.d.M.-D. and R.J.-G.; Data curation, V.H.-B. and I.J.-T.; Formal analysis, V.H.-B., I.J.-T. and D.C.-A.; Methodology, A.L.-d.-A. and M.L.-H.; Writing—original draft preparation, B.L.-M.B., J.d.M.-D. and R.J.-G.; Writing—review and editing, M.L.-H., A.L.-d.-A. and D.C.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services, which provided access to the databases from the Spanish National Hospital Database (Conjunto Mínimo Básico de Datos; CMBD), we cannot share the databases with any other investigator, and we have to destroy the databases once the investigation has concluded. Consequently, we cannot upload the databases to any public repository. However, any investigator can apply for access to the databases by filling out the questionnaire available at http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/Formulario_Peticion_Datos_CMBD.pdf. All other relevant data are included in the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. American Thoracic Society; European Respiratory 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**, *161*, 646–664. [[CrossRef](#)]
2. Raghu, G.; Collard, H.R.; Egan, J.J.; Martinez, F.J.; Behr, J.; Brown, K.K.; Colby, T.V.; Cordier, J.-F.; Flaherty, K.R.; Lasky, J.A.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Raghu, G.; Remy-Jardin, M.; Myers, J.L.; Richeldi, L.; Ryerson, C.J.; Lederer, D.J.; Behr, J.; Cottin, V.; Danoff, S.K.; Morell, F.; et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *198*, e44–e68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ley, B.; Collard, H.R.; King, T.E. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *183*, 431–440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Xaubet, A.; Ancochea, J.; Bollo, E.; Fernández-Fabrellas, E.; Franquet, T.; Molina, M.M.; Montero, M.A.; Serrano-Mollar, A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch. Bronconeumol.* **2013**, *49*, 343–353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Meyer, K.C. Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev. Respir. Med.* **2017**, *11*, 343–359. [[CrossRef](#)]
7. Hutchinson, J.P.; Fogarty, A.; Hubbard, R.B.; McKeever, T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 795–806. [[CrossRef](#)]
8. Raghu, G.; Weycker, D.; Edelsberg, J.; Bradford, W.Z.; Oster, G. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2006**, *174*, 810–816. [[CrossRef](#)]
9. Navaratnam, V.; Fleming, K.M.; West, J.; Smith, C.J.P.; Jenkins, G.; Fogarty, A.; Hubbard, R.B. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* **2011**, *66*, 462–467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Marshall, D.C.; Saliccioli, J.D.; Shea, B.S.; Akuthota, P. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: An observational study of the WHO mortality database from 2001–2013. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1701603. [[CrossRef](#)]
11. Farrand, E.; Iribarren, C.; Vittinghoff, E.; Levine-Hall, T.; Ley, B.; Minowada, G.; Collard, H.R. Impact of Idiopathic Pulmonary Fibrosis on Longitudinal Health-care Utilization in a Community-Based Cohort of Patients. *Chest* **2021**, *159*, 219–227. [[CrossRef](#)]
12. Collard, H.R.; Chen, S.-Y.; Yeh, W.-S.; Li, Q.; Lee, Y.-C.; Wang, A.; Raghu, G. 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*, 981–987. [[CrossRef](#)]
13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. (Spanish National Hospital Discharge Database). *BOE* **2015**, *35*, 10789–10809. Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf (accessed on 29 April 2021).
14. Instituto Nacional de Estadística. Population Estimations. Available online: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31304> (accessed on 16 March 2021). (In Spanish)
15. Sundararajan, V.; Henderson, T.; Perry, C.; Muggivan, A.; Quan, H.; Ghali, W.A. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J. Clin. Epidemiol.* **2004**, *57*, 1288–1294. [[CrossRef](#)]
16. Austin, P.C. Comparing paired vs non-paired statistical methods of analyses when making inferences about absolute risk reductions in propensity-score matched samples. *Stat. Med.* **2011**, *30*, 1292–1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

17. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; Sturdivant, R.X. *Applied Logistic Regression*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2013.
18. Kim, E.J.; Collard, H.R.; King, T.E., Jr. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. *Chest* **2009**, *136*, 1397–1405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Solicitud de Extracción de Datos—Extraction Request (Spanish National Hospital Discharge Database). Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf (accessed on 28 January 2021).
20. Oh, C.K.; Murray, L.A.; Molfino, N.A. Smoking and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulm. Med.* **2012**, *2012*, 808260. [[CrossRef](#)]
21. Bade, B.C.; DeRycke, E.C.; Ramsey, C.; Skanderson, M.; Crothers, K.; Haskell, S.; Bean-Mayberry, B.; Brandt, C.; Bastian, L.A.; Akgün, K.M. Sex Differences in Veterans Admitted to the Hospital for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2019**, *16*, 707–714. [[CrossRef](#)]
22. Zaman, T.; Moua, T.; Vittinghoff, E.; Ryu, J.H.; Collard, H.R.; Lee, J.S. Differences in Clinical Characteristics and Outcomes Between Men and Women With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A multicenter retrospective cohort study. *Chest* **2020**, *158*, 245–251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Hopkins, R.B.; Burke, N.; Fell, C.; Dion, G.; Kolb, M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur. Respir. J.* **2016**, *48*, 187–195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Raghu, G.; Chen, S.-Y.; Hou, Q.; Yeh, W.-S.; Collard, H.R. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur. Respir. J.* **2016**, *48*, 179–186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Esposito, D.B.; Lanes, S.; Donneyong, M.; Holick, C.N.; Lasky, J.A.; Lederer, D.; Nathan, S.D.; O’Quinn, S.; Parker, J.; Tran, T.N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *192*, 1200–1207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Raghu, G.; Chen, S.-Y.; Yeh, W.-S.; Maroni, B.; Li, Q.; Lee, Y.-C.; Collard, H.R. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001–2011. *Lancet Respir. Med.* **2014**, *2*, 566–572. [[CrossRef](#)]
27. Fernández-Fabrellas, E.; Molina-Molina, M.; Soriano, J.B.; Portal, J.A.R.; Ancochea, J.; Valenzuela, C.; Xaubet, A.; SEPAR-IPF National Registry. Demographic and clinical profile of idiopathic pulmonary fibrosis patients in Spain: The SEPAR National Registry. *Respir. Res.* **2019**, *20*, 127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Cottin, V.; Nunes, H.; Brillet, P.-Y.; Delaval, P.; Devouassaux, G.; Tillie-Leblond, I.; Israel-Biet, D.; Court-Fortune, I.; Valeyre, D.; Cordier, J.-F. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* **2005**, *26*, 586–593. [[CrossRef](#)]
29. Papaioannou, A.I.; Kostikas, K.; Manali, E.D.; Papadaki, G.; Roussou, A.; Kolilekas, L.; Borie, R.; Bouros, D.; Papiris, S.A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. *Respir. Med.* **2016**, *117*, 14–26. [[CrossRef](#)]
30. Torrisi, S.E.; Vancheri, A.; Pavone, M.; Sambataro, G.; Palmucci, S.; Vancheri, C. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2018**, *53*, 6–11. [[CrossRef](#)]
31. Ryerson, C.J.; Hartman, T.; Elicker, B.M.; Ley, B.; Lee, J.S.; Abbritti, M.; Jones, K.D.; King, T.E.; Ryu, J.; Collard, H.R. Clinical Features and Outcomes in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* **2013**, *144*, 234–240. [[CrossRef](#)]
32. Otsuka, H.; Sugino, K.; Hata, Y.; Makino, T.; Koezuka, S.; Isobe, K.; Tochigi, N.; Shibuya, K.; Homma, S.; Iyoda, A. Clinical features and outcomes of patients with lung cancer as well as combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Mol. Clin. Oncol.* **2016**, *5*, 273–278. [[CrossRef](#)]
33. Ye, Q.; Huang, K.; Ding, Y.; Lou, B.; Hou, Z.; Dai, H.; Wang, C. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin. Med. J. Engl.* **2014**, *127*, 469–474.
34. Enomoto, T.; Usuki, J.; Azuma, A.; Nakagawa, T.; Kudoh, S. Diabetes Mellitus May Increase Risk for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* **2003**, *123*, 2007–2011. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Wang, D.; Ma, Y.; Tong, X.; Zhang, Y.; Fan, H. Diabetes Mellitus Contributes to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review from Clinical Appearance to Possible Pathogenesis. *Front. Public Health* **2020**, *8*, 196. [[CrossRef](#)]
36. Hubbard, R.B.; Smith, C.; Le Jeune, I.; Gribbin, J.; Fogarty, A.W. The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Vascular Disease: A population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178*, 1257–1261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Nathan, S.D.; Basavaraj, A.; Reichner, C.; Shlobin, O.A.; Ahmad, S.; Kiernan, J.; Burton, N.; Barnett, S.D. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* **2010**, *104*, 1035–1041. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Alqalyoobi, S.; Pérez, E.R.F.; Oldham, J.M. In-hospital mortality trends among patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States between 2013–2017: A comparison of academic and non-academic programs. *BMC Pulm. Med.* **2020**, *20*, 289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Meyer, K.C.; Danoff, S.K.; Lancaster, L.H.; Nathan, S.D. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Elderly Patient. *Chest* **2015**, *148*, 242–252. [[CrossRef](#)]
40. Ozawa, Y.; Suda, T.; Naito, T.; Enomoto, N.; Hashimoto, D.; Fujisawa, T.; Nakamura, Y.; Inui, N.; Nakamura, H.; Chida, K. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* **2009**, *14*, 723–728. [[CrossRef](#)]
41. Tomassetti, S.; Gurioli, C.; Ryu, J.; Decker, P.A.; Ravaglia, C.; Tantalocco, P.; Buccioli, M.; Piciocchi, S.; Sverzellati, N.; Dubini, A.; et al. The Impact of Lung Cancer on Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* **2015**, *147*, 157–164. [[CrossRef](#)]
42. Jeganathan, N.; Smith, R.A.; Sathananthan, M. Mortality Trends of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the United States from 2004 Through 2017. *Chest* **2021**, *159*, 228–238. [[CrossRef](#)]

43. Olson, A.L.; Swigris, J.J.; Lezotte, D.C.; Norris, J.M.; Wilson, C.G.; Brown, K.K. Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2007**, *176*, 277–284. [[CrossRef](#)]
44. Dove, E.P.; Olson, A.; Glassberg, M.K. Trends in Idiopathic Pulmonary Fibrosis-related Mortality in the United States: 2000–2017. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 929–931. [[CrossRef](#)]
45. Navaratnam, V.; Davis, T.M.E.; Hubbard, R.; Davis, W.A. Incidence and predictors of idiopathic pulmonary fibrosis complicating Type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase I. *Intern. Med. J.* **2021**, *51*, 276–279. [[CrossRef](#)]
46. Hyldgaard, C.; Hilberg, O.; Bendstrup, E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Med.* **2014**, *108*, 647–653. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Harari, S.; Madotto, F.; Caminati, A.; Conti, S.; Cesana, G. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0147072. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Ferrara, G.; Arnheim-Dahlström, L.; Bartley, K.; Janson, C.; Kirchgässler, K.-U.; Levine, A.; Sköld, C.M. Epidemiology of Pulmonary Fibrosis: A Cohort Study Using Healthcare Data in Sweden. *Pulm. Ther.* **2019**, *5*, 55–68. [[CrossRef](#)]
49. Oda, K.; Yatera, K.; Fujino, Y.; Kido, T.; Hanaka, T.; Sennari, K.; Fushimi, K.; Matsuda, S.; Mukae, H. Respiratory comorbidities and risk of mortality in hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* **2018**, *56*, 64–71. [[CrossRef](#)]
50. Ley, B.; Urbania, T.; Husson, G.; Vittinghoff, E.; Brush, D.R.; Eisner, M.D.; Iribarren, C.; Collard, H.R. Code-based Diagnostic Algorithms for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Case Validation and Improvement. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2017**, *14*, 880–887. [[CrossRef](#)]
51. Caminati, A.; Madotto, F.; Cesana, G.; Conti, S.; Harari, S. Epidemiological studies in IPF: Pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur. Respir. Rev.* **2015**, *24*, 436–444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

7.2. Proyecto 2. Analizar las tendencias por sexo de pacientes hospitalizados por sarcoidosis, así como la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados en España durante el período de tiempo 2001 a 2020.

Artículo 2. López-Muñiz Ballesteros B, Noriega C, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Zamorano-Leon J, Carabantes-Alarcon D, De Miguel-Díez J. Sex Differences in Temporal Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Patients with Sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020. J Clin Med. 2022 Sep 13;11(18):5367. doi: 10.3390/jcm11185367.



Article

Sex Differences in Temporal Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Patients with Sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020

Belén López-Muñiz Ballesteros ¹, Concepción Noriega ^{2,*}, Ana Lopez-de-Andres ³ , Rodrigo Jimenez-Garcia ³, Jose J. Zamorano-Leon ³, David Carabantes-Alarcon ³ and Javier de Miguel-Díez ⁴

¹ Respiratory Department, Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031 Madrid, Spain

² Department of Nursery and Physiotherapy, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Alcalá, Alcalá de Henares, 28801 Madrid, Spain

³ Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

⁴ Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28007 Madrid, Spain

* Correspondence: conchanoriega.uah@gmail.com



Citation: López-Muñiz Ballesteros, B.; Noriega, C.; Lopez-de-Andres, A.; Jimenez-Garcia, R.; Zamorano-Leon, J.J.; Carabantes-Alarcon, D.; de Miguel-Díez, J. Sex Differences in Temporal Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Patients with Sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5367. <https://doi.org/10.3390/jcm11185367>

Academic Editor: Yurdagül Uzunhan

Received: 18 August 2022

Accepted: 9 September 2022

Published: 13 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: We aimed to analyze temporal trends in hospitalization and in-hospital mortality (IHM) in patients with sarcoidosis in Spain from 2001–2020. (2) Methods: Using the Spanish National Hospital Discharge Database, we included patients (aged ≥ 20 years) hospitalized with a sarcoidosis code in any diagnostic field. (3) Results: We included 44,195 hospitalizations with sarcoidosis (56.34% women). The proportion of women decreased over time, from 58.76% in 2001 and 2002 to 52.85% in 2019 and 2020 ($p < 0.001$). The crude rates per 100,000 inhabitants increased by 4.02% per year among women and 5.88% among men. These increments were confirmed using Poisson regression analysis, which yielded an IRR of 1.03; 95% CI 1.01–1.04 for women and 1.04; 95% CI 1.02–1.06 for men. During the study period, no significant sex differences in IHM were recorded. Older age, COVID-19, respiratory failure, and the need for mechanical ventilation were independent predictors of IHM in men and women hospitalized with sarcoidosis, with IHM remaining stable over time. (4) Conclusions: The number of hospital admissions among patients with sarcoidosis in Spain increased threefold from 2001 to 2020. Although the incidence rates were higher in women, the trend followed that the incidence rates between sexes became closer. IHM was similar among men and women, with no significant change over time in either sex after multivariable analysis.

Keywords: sarcoidosis; sex; hospitalizations; in-hospital mortality; Spain

1. Introduction

Sarcoidosis is a rare, multisystem disease of unknown cause. It can affect any organ, although the lung is the most frequent site. Sarcoidosis is characterized by the formation of non-necrotizing granulomas in the affected organ [1].

The prevalence of this disease is higher in the third and fourth decades of life in men and in the fifth and sixth decades in women, with considerable variations from one country to another. For example, it is estimated that the prevalence of sarcoidosis is 11.5 per 100,000 inhabitants in Sweden compared to 8.1 per 100,000 inhabitants in the United States. The disease is much less frequent in Asia; for example, in South Korea the prevalence is estimated to be 0.5–1.3 per 100,000 inhabitants [2–5].

Studies report an increase in the number of hospital admissions for any reason in patients with a previous diagnosis of sarcoidosis. A study analyzing trends in hospitalizations for this disease between 1979 and 2000 revealed an increase over time, from 108 per 100,000 hospitalizations in 1979 to 146 per 100,000 hospitalizations in 2000 [6]. This upward

trend has been maintained in subsequent years. Another, more recent study also found an increase in the number of admissions, from 138 per 100,000 hospitalizations in 2005 to 175 per 100,000 hospitalizations in 2014 [7]. This trend arose owing to better knowledge of the disease over time, the progressive increase in the frequency of comorbidities, and the more widespread use of immunosuppressive therapies, as well as the complications resulting from their administration. The main risk factors for the increase over time in both admissions and readmissions are advanced age, respiratory comorbidity, and disease severity [8].

Mortality in patients with sarcoidosis has also been increasing over time, ranging from 1% to 8% depending on disease severity, systemic manifestations, age, sex, race, and geographic distribution [8]. Nevertheless, reported data are contradictory. In the United States, Swigris et al. [9] reported a mortality rate of 4.32 per 1,000,000 inhabitants between 1988 and 2007. The cause of death was the disease itself in 58.8% of cases. Most of those who died were women, patients older than 55 years, and African American individuals. In the series reported by Duncan et al. [10], the mortality rate for patients with sarcoidosis during the period from 1979–1983 was 3.3/1,000,000 inhabitants compared to 4.1/1,000,000 inhabitants in the period from 2001–2008. However, in the study by Patel et al. [7], in-hospital mortality (IHM) decreased from 6.5 to 4.9 per 100 patients admitted for sarcoidosis between 2005 and 2014.

Our main objective was to describe and analyze temporal trends in hospitalization and IHM in patients with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020. We also aimed to assess sex differences in the rates of hospitalizations, clinical characteristics, and hospital outcomes in patients with sarcoidosis who were hospitalized. Finally, we identified which comorbidities and procedures were independent predictors of IHM in women and men with sarcoidosis that were admitted to hospitals.

2. Materials and Methods

We analyzed data for the period from 2001 to 2020 from the Spanish National Hospital Discharge Database (SNHDD), which belongs to and is managed by the Spanish Ministry of Health (SMH). Since all private and public hospitals provide their data to the SNHDD, it is estimated that over 98% of hospitalizations are recorded, that is, more than 4 million annually [11].

Between 1992 and December 2015, diseases in the SNHDD were coded according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM); since then, coding has been based on the International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) [11,12].

2.1. Study Population

We included all hospitalized patients aged 20 years or over who had a sarcoidosis code in any diagnostic position (ICD-9-CM code 135 and ICD-10-CM code D86XX) in Spain from 2001–2020. The SNHDD covered up to 14 diagnoses with the ICD-9-CM and up to 20 with the ICD-10-CM [12]. We excluded patients with missing data for age ($n = 14$), sex ($n = 23$), dates of admission ($n = 3$), discharge ($n = 3$), and discharge destination ($n = 37$) (this variable included four options: home, another health or social institution, voluntary discharge, and death in the hospital). Based on these criteria, the study population finally comprised 44,195 patients, 251 of whom (0.56%) were excluded with no imputation of missing data.

2.2. Study Variables

Our main outcome variables were the incidence of hospitalizations with sarcoidosis per 100,000 inhabitants, the length of hospital stay (LOHS), and IHM. All analyses were conducted separately for women and men, and the results were compared to assess possible sex differences.

We specifically identified patients with pulmonary sarcoidosis using the methods suggested by Alqalyoobi et al. [13]. Study covariates included age and the Charlson Comorbidity Index (CCI), which was calculated as a continuous variable for each patient following the recommendations of Quan et al. [14]. The specific respiratory conditions analyzed were pneumonia, COVID-19 (only the year 2020), respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, acute pulmonary embolism (PE), pulmonary hypertension, obstructive sleep apnea (OSA), and the use of oxygen prior to hospital admission (this code refers to chronic oxygen supplementation). Non-respiratory diagnoses included gastroesophageal reflux disease, scleroderma, rheumatoid arthritis, dermatomyositis and polymyositis, obesity, and smoking. We also extracted data on in-hospital procedures, such as invasive mechanical ventilation (IMV), non-invasive mechanical ventilation (NIMV), and lung transplant. The ICD-9-CM and ICD-10-CM codes used to extract these diagnoses and procedures are shown in Table S1.

2.3. Statistical Analysis

The incidence of hospitalizations was calculated using population data obtained from the Spanish National Statistics Institute [15]. Joinpoint log linear regression was applied to analyze temporal trends in crude incidence and to estimate the annual percentage change (APC) for women and men; this method was also used to estimate IHM.

Poisson regression models were constructed to assess age-adjusted temporal trends and to compare incidence rates between women and men. The incidence rate ratio (IRR) was obtained with its 95% confidence interval (95% CI).

Continuous variables were reported as a mean with standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR). Categorical variables were reported as counts and percentages.

The trend was analyzed using a linear regression t-test for means, Jonckheere–Terpstra test for medians, and Cochran–Mantel–Haenszel statistic or Cochran–Armitage test for categorical variables.

Continuous variables were compared using the t-test or Wilcoxon rank sum test for mean and median, respectively. Categorical variables were compared using the chi-square test.

We constructed three multivariable logistic regression models to identify which study variables were independently associated with IHM after hospitalization with sarcoidosis among women, men, and both sexes. The variables included in these models were age, sex, year of hospital admission, and all those clinical variables that were significantly associated ($p < 0.10$) with IHM in the bivariate analysis.

The analysis was performed using Joinpoint Regression Program, version 4.0.4 (Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) and Stata version 14 (Stata, College Station, TX, USA).

2.4. Ethics

When the SNHDD database was provided to us by the Spanish Ministry of Health, all patient data had been de-identified. Therefore, according to Spanish law, institutional review board approval for this study was not required. The application form for the SNHDD can be downloaded online [16].

3. Results

3.1. Baseline Characteristics and Hospitalization Trends

The distribution according to sex and age of the 44,195 hospitalizations with sarcoidosis in Spain between 2001 and 2020 can be seen in Table 1. The mean age was 59.99 years (SD 16.30), and 24,901 were women (56.34%). Women were older than men (62.23 vs. 57.09 years; $p < 0.001$) and the mean age increased significantly over time for both sexes. The proportion of women decreased from 58.76% in 2001–2002 to 52.85% in 2019–2020 ($p < 0.001$).

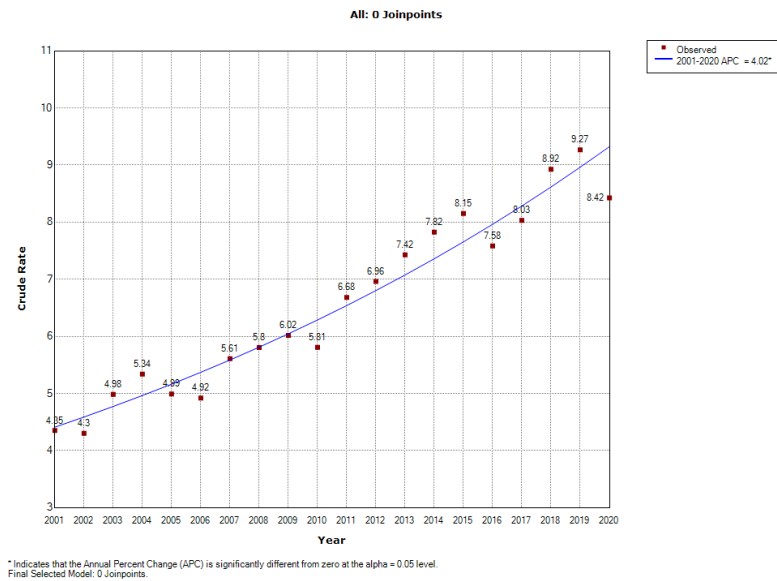
Table 1. Number of hospitalizations of adults with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020, according to sex and age.

Sex		2001/02	2003/04	2005/06	2007/08	2009/10	2011/12	2013/14	2015/16	2017/18	2019/20	<i>p</i>
Men	Age, mean (SD)	48.97 (16.06)	52.28 (16.77)	52.84 (16.72)	54.04 (16.44)	54.51 (16.5)	56.88 (16.16)	57.75 (15.65)	58.86 (15.46)	60.6 (15.03)	61.36 (15.17)	<0.001
	20–44 years, <i>n</i> (%)	460 (44.53)	437 (37.87)	459 (35.72)	486 (33.15)	534 (30.51)	530 (26.62)	515 (22.75)	514 (20.81)	484 (17.37)	512 (16.54)	<0.001
	45–59 years, <i>n</i> (%)	260 (25.17)	287 (24.87)	331 (25.76)	400 (27.29)	505 (28.86)	544 (27.32)	681 (30.08)	732 (29.64)	786 (28.21)	828 (26.75)	
	60–74 years, <i>n</i> (%)	261 (25.27)	313 (27.12)	352 (27.39)	387 (26.4)	470 (26.86)	578 (29.03)	701 (30.96)	779 (31.54)	974 (34.96)	1081 (34.93)	
	≥75 years, <i>n</i> (%)	52 (5.03)	117 (10.14)	143 (11.13)	193 (13.17)	241 (13.77)	339 (17.03)	367 (16.21)	445 (18.02)	542 (19.45)	674 (21.78)	
	All age groups, <i>n</i> (%)	1033 (100)	1154 (100)	1285 (100)	1466 (100)	1750 (100)	1991 (100)	2264 (100)	2470 (100)	2786 (100)	3095 (100)	NA
Women	Age, mean (SD)	56.61 (16.38)	58.1 (16.09)	59.28 (16.21)	60.64 (16.17)	60.19 (16.12)	62.55 (15.99)	62.86 (15.94)	64.14 (15.36)	65.01 (15.36)	65.58 (15.07)	<0.001
	20–44 years, <i>n</i> (%)	364 (24.73)	403 (22.09)	383 (21.17)	436 (20.36)	442 (19.43)	425 (16.04)	456 (15.44)	385 (12.7)	411 (12.55)	386 (11.13)	<0.001
	45–59 years, <i>n</i> (%)	403 (27.38)	479 (26.26)	443 (24.49)	427 (19.94)	545 (23.96)	622 (23.47)	713 (24.14)	705 (23.26)	674 (20.57)	722 (20.81)	
	60–74 years, <i>n</i> (%)	491 (33.36)	664 (36.4)	640 (35.38)	804 (37.55)	780 (34.29)	873 (32.94)	965 (32.67)	1085 (35.8)	1195 (36.48)	1192 (34.36)	
	≥75 years, <i>n</i> (%)	214 (14.54)	278 (15.24)	343 (18.96)	474 (22.14)	508 (22.33)	730 (27.55)	820 (27.76)	856 (28.24)	996 (30.4)	1169 (33.7)	
	All age groups <i>n</i> (%)	1472 (100)	1824 (100)	1809 (100)	2141 (100)	2275 (100)	2650 (100)	2954 (100)	3031 (100)	3276 (100)	3469 (100)	NA
Both sexes	Age, mean (SD)	53.46 (16.68)	55.84 (16.6)	56.61 (16.73)	57.96 (16.6)	57.72 (16.53)	60.12 (16.31)	60.64 (16.01)	61.77 (15.62)	62.99 (15.37)	63.59 (15.27)	<0.001
	20–44 years, <i>n</i> (%)	824 (32.89)	840 (28.21)	842 (27.21)	922 (25.56)	976 (24.25)	955 (20.58)	971 (18.61)	899 (16.34)	895 (14.76)	898 (13.68)	<0.001
	45–59 years, <i>n</i> (%)	663 (26.47)	766 (25.72)	774 (25.02)	827 (22.93)	1050 (26.09)	1166 (25.12)	1394 (26.72)	1437 (26.12)	1460 (24.08)	1550 (23.61)	
	60–74 years, <i>n</i> (%)	752 (30.02)	977 (32.81)	992 (32.06)	1191 (33.02)	1250 (31.06)	1451 (31.26)	1666 (31.93)	1864 (33.88)	2169 (35.78)	2273 (34.63)	
	≥75 years, <i>n</i> (%)	266 (10.62)	395 (13.26)	486 (15.71)	667 (18.49)	749 (18.61)	1069 (23.03)	1187 (22.75)	1301 (23.65)	1538 (25.37)	1843 (28.08)	
	All age groups <i>n</i> (%)	2505 (100)	2978 (100)	3094 (100)	3607 (100)	4025 (100)	4641 (100)	5218 (100)	5501 (100)	6062 (100)	6564 (100)	NA

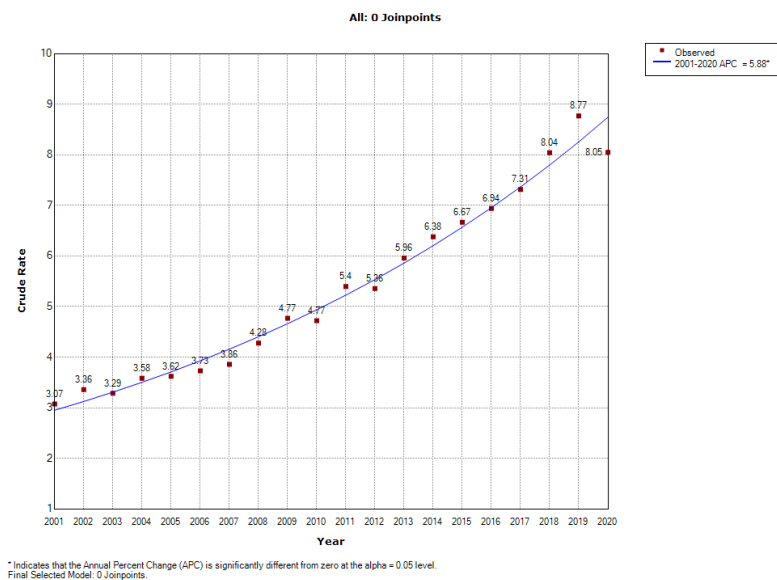
p value for time trend (linear regression t-test for age and Cochran–Mantel–Haenszel statistic for age groups). NA: not applicable.

The total number of cases increased constantly over time for both sexes, from 1472 women and 1053 men in 2001–2002 to 3469 and 3095 in 2019–2020, respectively.

Analysis of temporal trends from 2001 to 2020, according to the crude rates per 100,000 inhabitants and based on Joinpoint regression for women (Figure 1A) and men (Figure 1B), revealed APC values of 4.02% and 5.88%, respectively. These increments were confirmed by age-adjusted Poisson regression analysis, which yielded an IRR of 1.03 (95% CI 1.01–1.04) for women and 1.04 (95% CI 1.02–1.06) for men. For the entire period, and after adjusting for age, the incidence rate of hospitalizations among women was slightly but significantly higher than the incidence for men (IRR 1.02; 95% CI 1.00–1.03).



(A)



(B)

Figure 1. Joinpoint regression to assess time trend in the incidence per 100,000 inhabitants of hospitalizations with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020, according to sex. (A) Women. (B) Men.

3.2. Trends in Comorbidities, Procedures, and In-Hospital Outcomes

Women hospitalized with sarcoidosis had over twice as many comorbid conditions, according to the CCI, during the last time-period described (1.1 in 2017–2020) than during the first one (0.53 in 2001–2004) (Table 2).

Table 2. Trends in the comorbidities, procedures, and in-hospital outcomes among women hospitalized with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020.

Variable	2001/04	2005/08	2009/12	201/-16	2017/20	<i>p</i>
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	0.65 (0.53)	0.77 (0.61)	0.92 (0.88)	1.03 (0.94)	1.1 (1.01)	<0.001
Pulmonary sarcoidosis, <i>n</i> (%)	1194 (36.23)	1369 (34.66)	1811 (36.77)	2134 (35.66)	3376 (50.05)	<0.001
Pneumonia, <i>n</i> (%)	121 (3.67)	178 (4.51)	240 (4.87)	314 (5.25)	416 (6.17)	<0.001
COVID 19, <i>n</i> (%)	NA	NA	NA	NA	155 (2.3)	<0.001
Respiratory failure, <i>n</i> (%)	401 (12.17)	658 (16.66)	821 (16.67)	1007 (16.83)	1325 (19.64)	<0.001
COPD, <i>n</i> (%)	65 (1.97)	91 (2.3)	145 (2.94)	181 (3.02)	235 (3.48)	<0.001
Asthma, <i>n</i> (%)	228 (6.92)	293 (7.42)	412 (8.37)	502 (8.39)	576 (8.54)	0.021
Acute pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	21 (0.64)	35 (0.89)	64 (1.3)	59 (0.99)	100 (1.48)	0.001
Pulmonary hypertension <i>n</i> (%)	105 (3.19)	244 (6.18)	350 (7.11)	461 (7.7)	478 (7.09)	<0.001
Obstructive sleeping apnea <i>n</i> (%)	NA	7 (0.18)	67 (1.36)	167 (2.79)	350 (5.19)	<0.001
Gastroesophageal reflux disease <i>n</i> (%)	22 (0.67)	35 (0.89)	47 (0.95)	84 (1.4)	162 (2.4)	<0.001
Scleroderma, <i>n</i> (%)	5 (0.15)	8 (0.2)	11 (0.22)	14 (0.23)	34 (0.5)	0.004
Rheumatoid Arthritis <i>n</i> (%)	20 (0.61)	54 (1.37)	61 (1.24)	89 (1.49)	139 (2.06)	<0.001
Dermatomyositis and Polymyositis, <i>n</i> (%)	0 (0)	3 (0.08)	3 (0.06)	3 (0.05)	5 (0.07)	0.632
Obesity, <i>n</i> (%)	227 (6.89)	317 (8.03)	495 (10.05)	656 (10.96)	695 (10.3)	<0.001
Tobacco use, <i>n</i> (%)	164 (4.98)	240 (6.08)	377 (7.65)	531 (8.87)	494(7.32)	<0.001
Oxygen prior to hospital admission, <i>n</i> (%)	36 (1.09)	137 (3.47)	277 (5.62)	310 (5.18)	488(7.23)	<0.001
IMV, <i>n</i> (%)	30 (0.91)	50 (1.27)	45 (0.91)	64 (1.07)	80(1.19)	0.385
NIMV, <i>n</i> (%)	18 (0.55)	43 (1.09)	57 (1.16)	130 (2.17)	105(1.56)	<0.001
LOHS, median (IQR)	7 (9)	7 (9)	6 (8)	6 (7)	6(7)	<0.001
IHM, <i>n</i> (%)	117 (3.55)	159 (4.03)	179 (3.63)	231 (3.86)	324(4.8)	0.005

COPD: chronic obstructive pulmonary disease. NA: not available. BMI: body mass index. IMV: invasive mechanical ventilation. NIMV: non-invasive mechanical ventilation. LOHS: length of hospital stay. IHM: in-hospital mortality. *p* value for time trend (Cochran–Armitage tests for binary variables and Jonckheere–Terpstra test for the LOHS).

The proportion of women with pulmonary sarcoidosis rose from 36.23% in 2001–2004 to 50.05% in 2017–2020 ($p < 0.001$). Furthermore, all the respiratory conditions analyzed became significantly more frequent over time. Analysis of discharge codes for the period from 2017–2020 revealed that 9.64% of women had respiratory failure, 8.53% asthma, 7.09% pulmonary hypertension, 6.17% pneumonia, and 5.19% OSA.

The prevalence of obesity, smoking, use of oxygen prior to hospital admission, and the need for NIMV during hospitalization also increased over time. The number of patients with a code for lung transplant among adults hospitalized with sarcoidosis was very low during the study period, ranging from 3 to 11 for the two periods analyzed. No significant change overtime was detected. (Figure S1).

The median LOHS decreased from 7 days in 2001–2004 to 6 days in 2017–2020 ($p < 0.001$).

A statistically significant linear trend was observed in the crude IHM for women with sarcoidosis who were hospitalized between 2001 and 2020 ($p = 0.005$), with later years being associated with higher mortality (Table 2). In 2020, COVID-19 was recorded in 155 women (2.3%).

The temporal trend for comorbidities in inpatient men with sarcoidosis is very similar to that of women (Table 3). The CCI value doubled, from 0.65 in 2001–2004 to 1.25 in 2017–2020. The frequency of respiratory conditions and the need for oxygen prior to hospital admission increased over time, except in the case of asthma, which remained stable. The frequency of obesity (4.07% vs. 7.75%; $p < 0.001$), smoking (22.86% vs. 24.75%; $p < 0.001$), and NIMV (0.68% vs. 1.85%) also rose from the first to the last time period.

Table 3. Trends in the comorbidities, procedures, and in-hospital outcomes among men hospitalized with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020.

Variable	2001/04	2005/08	2009/12	201/-16	2017/20	<i>p</i>
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	0.65 (0.55)	0.87 (0.72)	0.96 (0.84)	1.1 (0.98)	1.25 (1.11)	<0.001
Pulmonary sarcoidosis, <i>n</i> (%)	891 (40.74)	1090 (39.62)	1520 (40.63)	1925 (40.66)	3155 (53.65)	<0.001
Pneumonia, <i>n</i> (%)	91 (4.16)	131 (4.76)	200 (5.35)	274 (5.79)	416 (7.07)	<0.001
COVID 19, <i>n</i> (%)	NA	NA	NA	NA	128 (2.18)	<0.001
Respiratory failure, <i>n</i> (%)	262 (11.98)	347 (12.61)	534 (14.27)	693 (14.64)	1103 (18.76)	<0.001
COPD, <i>n</i> (%)	115 (5.26)	188 (6.83)	296 (7.91)	410 (8.66)	675 (11.48)	<0.001
Asthma, <i>n</i> (%)	53 (2.42)	90 (3.27)	117 (3.13)	153 (3.23)	201 (3.42)	0.259
Acute pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	7 (0.32)	13 (0.47)	39 (1.04)	53 (1.12)	90 (1.53)	<0.001
Pulmonary hypertension <i>n</i> (%)	75 (3.43)	125 (4.54)	168 (4.49)	222 (4.69)	293 (4.98)	0.061
Obstructive sleeping apnea <i>n</i> (%)	0 (0)	7 (0.25)	116 (3.1)	266 (5.62)	521 (8.86)	<0.001
Gastroesophageal reflux disease <i>n</i> (%)	10 (0.46)	16 (0.58)	46 (1.23)	48 (1.01)	110 (1.87)	<0.001
Scleroderma, <i>n</i> (%)	4 (0.18)	2 (0.07)	5 (0.13)	3 (0.06)	18 (0.31)	0.020
Rheumatoid Arthritis <i>n</i> (%)	18 (0.82)	13 (0.47)	21 (0.56)	36 (0.76)	48 (0.82)	0.297
Dermatomyositis and Polymyositis, <i>n</i> (%)	7 (0.32)	2 (0.07)	3 (0.08)	8 (0.17)	11 (0.19)	0.160
Obesity, <i>n</i> (%)	89 (4.07)	131 (4.76)	209 (5.59)	315 (6.65)	456 (7.75)	<0.001
Tobacco use, <i>n</i> (%)	500 (22.86)	684 (24.86)	1177 (31.46)	1332 (28.14)	1456 (24.76)	<0.001
Oxygen prior to hospital admission, <i>n</i> (%)	3 (0.14)	73 (2.65)	134 (3.58)	221 (4.67)	400 (6.8)	<0.001
IMV, <i>n</i> (%)	38 (1.74)	48 (1.74)	58 (1.55)	63 (1.33)	107 (1.82)	0.343
NIMV, <i>n</i> (%)	15 (0.69)	21 (0.76)	50 (1.34)	74 (1.56)	109 (1.85)	<0.001
LOHS, median (IQR)	8 (11)	7 (10)	6 (9)	6 (8)	6 (7)	<0.001
IHM, <i>n</i> (%)	57 (2.61)	113 (4.11)	136 (3.64)	198 (4.18)	293 (4.98)	<0.001

COPD: chronic obstructive pulmonary disease. NA: not available. BMI: body mass index. IMV: invasive mechanical ventilation. NIMV: non-invasive mechanical ventilation. LOHS: length of hospital stay. IHM: in-hospital mortality. *p* value for time trend (Cochran–Armitage tests for binary variables and Jonckheere–Terpstra test for the LOHS).

Regarding hospital outcomes, the median LOHS decreased from 8 to 6 days ($p < 0.001$), and the crude IHM increased from 2.61% in 2001–2004 to 4.98 in 2017–2020 ($p < 0.001$). COVID-19 was detected in 2.18% of men (128).

3.3. Sex Differences in Clinical Conditions and Hospital Outcomes

After analyzing the distribution according to the study, we observed that women hospitalized with sarcoidosis had a higher prevalence of respiratory failure, asthma, pulmonary hypertension, obesity, and the need for oxygen prior to hospital admission. In men, on the other hand, higher values were observed for pulmonary sarcoidosis (44.47% vs. 39.69%; $p < 0.001$), pneumonia, COPD, OSA, smoking, and IMV (Table 4).

Table 4. Distribution and in-hospital mortality among women and men according to comorbidities, procedures, and in-hospital outcomes among adults hospitalized with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020, according to sex.

Variable	Distribution			In-Hospital Mortality		
	Men	Women	<i>p</i>	Men	Women	<i>p</i>
Age, mean (SD)	57.09 (16.21)	62.23 (16.01)	<0.001	69.75 (12.91)	72.88 (12.16)	<0.001
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	1.04 (0.92)	0.94 (0.81)	<0.001	1.73 (1.21)	1.56 (1.16)	0.003
Pulmonary sarcoidosis, <i>n</i> (%)	8581 (44.47)	9884 (39.69)	<0.001	374 (4.36)	455 (4.6)	0.423
Pneumonia, <i>n</i> (%)	1112 (5.76)	1269 (5.1)	0.002	108 (9.71)	116 (9.14)	0.634
COVID 19, <i>n</i> (%)	129 (0.67)	155 (0.62)	0.547	20 (15.5)	24 (15.48)	0.996
Respiratory failure, <i>n</i> (%)	2939 (15.23)	4212 (16.91)	<0.001	370 (12.59)	481 (11.42)	0.133
COPD, <i>n</i> (%)	1684 (8.73)	717 (2.88)	<0.001	109 (6.47)	37 (5.16)	0.212
Asthma, <i>n</i> (%)	614 (3.18)	2011 (8.08)	<0.001	12 (1.95)	59 (2.93)	0.193
Acute pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	202 (1.05)	279 (1.12)	0.460	18 (8.91)	37 (13.26)	0.141
Pulmonary hypertension <i>n</i> (%)	883 (4.58)	1638 (6.58)	<0.001	75 (8.49)	118 (7.2)	0.246
Obstructive sleeping apnea <i>n</i> (%)	910 (4.72)	591 (2.37)	<0.001	37 (4.07)	18 (3.05)	0.306
Gastroesophageal reflux disease <i>n</i> (%)	230 (1.19)	350 (1.41)	0.050	8 (3.48)	12 (3.43)	0.974
Scleroderma, <i>n</i> (%)	32 (0.17)	72 (0.29)	0.008	2 (6.25)	6 (8.33)	0.714
Rheumatoid Arthritis <i>n</i> (%)	136 (0.7)	363 (1.46)	<0.001	7 (5.15)	15 (4.13)	0.624
Dermatomyositis and Polymyositis, <i>n</i> (%)	31 (0.16)	14 (0.06)	0.001	2 (6.45)	1 (7.14)	0.931
Obesity, <i>n</i> (%)	1200 (6.22)	2390 (9.6)	<0.001	36 (3)	62 (2.59)	0.482
Tobacco use, <i>n</i> (%)	5149 (26.69)	1806 (7.25)	<0.001	186 (3.61)	37 (2.05)	0.001
Oxygen prior to hospital admission, <i>n</i> (%)	831 (4.31)	1248 (5.01)	0.001	90 (10.83)	120 (9.62)	0.386
IMV, <i>n</i> (%)	314 (1.63)	269 (1.08)	<0.001	136 (43.31)	124 (46.1)	0.500
NIMV, <i>n</i> (%)	269 (1.39)	353 (1.42)	0.836	69 (25.65)	69 (19.55)	0.070
LOHS, median (IQR)	6 (9)	6 (8)	0.563	10 (16)	8 (15)	0.290
IHM, <i>n</i> (%)	797 (4.13)	1010 (4.06)	0.694	NA	NA	-

COPD: chronic obstructive pulmonary disease. NA: not available. BMI: body mass index. IMV: invasive mechanical ventilation. NIMV: non-invasive mechanical ventilation. LOHS: length of hospital stay. IHM: in-hospital mortality.

No significant differences were recorded for LOHS or IHM during the study period (4.13% for men vs. 4.06% for women: $p = 0.694$).

The IHM according to study variables is shown in Table 4. For both sexes, the highest IHM was found among patients requiring IMV or NIMV. All the respiratory conditions described were associated with frequent IHM, except for asthma, which was associated with low IHM in women (2.93%) and men (1.95%). The joinpoint log linear regression for IHM year by year is shown in Supplementary Figure S2. The IHM among women with sarcoidosis varied between 2.96% in 2003 and 6.02% in 2020, with a significant APC of 1.82%. For men, the lowest and highest percentages were 2.19% and 5.91% for the same years, with a lower APC of 0.13% ($p < 0.05$).

3.4. Predictors of In-Hospital Mortality

After adjustment for all the covariates using multivariable logistic regression, we found that, for both sexes, older age, COVID-19, respiratory failure, and the need for IMV or NIMV were independent predictors of IHM in patients with sarcoidosis who were hospitalized (Table 5). However, asthma and obesity were associated with reduced

mortality in women and men. Pneumonia and acute PE were also independent predictors of IHM, although only among women.

Table 5. Logistic regression to assess variables associated with IHM among women and men hospitalized with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020, according to sex.

Variable	Women	Men	Both
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
20–44 years	1	1	1
45–59 years,	3.21 (2.17–4.76)	2.41 (1.57–3.69)	2.89 (2.16–3.86)
60–74 years	6.76 (4.66–9.82)	4.68 (3.14–6.96)	5.76 (4.38–7.57)
≥75 years	14.25 (9.78–20.78)	10.48 (7.05–15.56)	12.35 (9.38–16.25)
Pneumonia	NS	1.34 (1.07–1.67)	1.25 (1.06–1.48)
COVID 19	3.25 (1.85–5.68)	2.95 (1.76–4.95)	3.15 (2.16–4.6)
Respiratory failure	3.02 (2.58–3.55)	3.07 (2.67–3.54)	2.91 (2.6–3.26)
Asthma	0.52 (0.28–0.98)	0.65 (0.49–0.86)	0.62 (0.48–0.8)
Acute pulmonary embolism	NS	2.79 (1.89–4.12)	2.09 (1.52–2.88)
Obesity	0.6 (0.42–0.87)	0.53 (0.4–0.7)	0.57 (0.45–0.71)
Oxygen prior to hospital admission	NS	NS	1.22 (1.03–1.44)
IMV	16.76 (12.73–22.07)	23.14 (17.36–30.86)	18.93 (15.49–23.12)
NIMV	3.38 (2.4–4.77)	2.6 (1.88–3.59)	2.93 (2.32–3.7)
Men	NA	NA	1.24 (1.11–1.38)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease. IMV: invasive mechanical ventilation. NIMV: non-invasive mechanical ventilation. NA: not available; NS: not significant.

Analysis of the entire database revealed that, in addition to all the predictors already mentioned, the need for oxygen prior to hospital admission and male sex (OR 1.24; 95% CI 1.11–1.38) increased the risk of dying among inpatients with sarcoidosis.

Finally, when the temporal trend in IHM was analyzed after adjusting for all covariates, we observed no significant change in the IHM over time for either sex.

4. Discussion

We recorded 44,195 hospitalizations for sarcoidosis in Spain between 2001 and 2020. Analysis by period revealed that the total number of admissions had tripled over time in both sexes, rising from 1472 in women and 1053 in men during 2001–2002 to 3469 and 3095, during 2019–2020, respectively. This trend represents increases in hospital admissions of 4.02% in women and 5.88% in men between 2001 and 2020, as reported in other series [17,18]. Alqalyoobi et al. [13] observed that the number of hospitalizations for sarcoidosis increased from 258.5 per 1,000,000 hospitalizations in 2007 to 705.7 per 1,000,000 hospitalizations in 2018, although the authors only evaluated patients with pulmonary sarcoidosis. We also observed an increase in hospitalizations in patients with pulmonary sarcoidosis, both in men and women. In any case, the increase in the number of admissions in patients with a previous diagnosis of sarcoidosis is mainly due to other conditions, rather than to sarcoidosis itself [18]. Possible explanations for this upward trend include the following: patients are admitted more frequently for invasive procedures, sarcoidosis is associated with a high number of comorbidities, knowledge of the disease has improved, and immunosuppressive treatment is more frequent, with the potential risk of associated complications [19–21].

The mean age of the patients admitted was 59.9 years, somewhat higher than the age at diagnosis [2,3]. This age has been increasing in both sexes over time. Regarding sex, the number of admissions was higher for women than for men (56.3%), although the difference decreased progressively. Thus, during 2001–2002, 58.76% of all admissions were

women, compared to 52.86% in 2019–2020. These results are similar to those reported by Fidler et al. [2], who analyzed trends in hospitalizations of patients with sarcoidosis in Ontario, Canada between 1996 and 2015, recording 18,550 patients admitted with a previous diagnosis of sarcoidosis. In this population, the admission rate adjusted for any cause of hospitalization fell from 206.4 to 152.1 per 1000 cases between 1996 and 2015, with this drop being greater in women than in men (a reduction in hospitalizations of 85% in women compared to 72% in men) and in younger patients (a 91% drop in those aged 26–35 years) [22].

Sarcoidosis is more prevalent in Black people and women [4,23–26]. In our study, an increase in the number of admissions for any reason was observed in women with a previous diagnosis of sarcoidosis, tending to approach that of men over time. This change in the trend could be justified by the fact that the prevalence of sarcoidosis differs little by sex with age and is almost similar in older men and women, in whom the number of admissions has also increased in recent years [23,25]. In addition, advanced age implies a worse prognosis for sarcoidosis, with not only a higher rate of hospital admissions, but also an increase in mortality. It is noteworthy that, although sarcoidosis is more prevalent among younger individuals, the A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) registry identified that 30% of patients were over 50 years of age, and different series have suggested that there could be a second peak in incidence between 50 and 65 years [9,26,27]. In any case, the increase in mortality in older patients could be justified by the increase in comorbidities in this group, who also tend to more frequently present dyspnea, anxiety, obstructive respiratory diseases, cognitive impairment, and signs and symptoms that could cause sarcoidosis to be confused with other diseases, thus making it difficult to diagnose and manage the disease in this population [28,29].

We detected an increase in comorbidities associated with sarcoidosis over time, with no differences between the sexes. Thus, the CCI increased from 0.65 in the period from 2001–2004 to 1.1 in the period from 2017–2020. Previous studies have shown that because sarcoidosis is a systemic disease, it is more likely to be associated with comorbidities, thus implying an increase in morbidity and mortality and, therefore, a higher number of hospital admissions [22]. The most frequent comorbidities associated with sarcoidosis include cardiovascular disease, respiratory disease, and cancer [30,31]. In the case of women, the comorbidities most frequently associated with sarcoidosis in our study were asthma, obesity, pulmonary hypertension, and respiratory failure. In men, the most common comorbidities were COPD, OSA, and pneumonia.

The presence of respiratory comorbidities, except for asthma, was associated with higher IHM, which was similar in both sexes and higher in patients with severe respiratory failure that required treatment with NIMV or orotracheal intubation. These two situations, together with advanced age and the presence of pneumonia or PE, were associated with a higher risk of dying. Various studies have shown that the main risk factors for mortality in patients with sarcoidosis are age, extent of fibrosis, pulmonary hypertension, and, mainly, progression of respiratory failure [13,32].

Patients with respiratory diseases secondary to or associated with sarcoidosis have a worse prognosis. In our series, the prevalence of PE among patients with sarcoidosis was 1.05% in men and 1.12% in women, with a mortality rate of 8.91% in men and 13.26% in women. Although the association between PE and sarcoidosis has been described in different studies and the pathogenic mechanism remains unknown, an increase in mortality has been reported in affected patients [21,33]. As in other series, mortality was higher for patients who were admitted with acute respiratory failure and required mechanical ventilation (IMV and NIMV), with no differences between the sexes. In this sense, a previous study showed that patients admitted for acute respiratory failure had a 13-fold higher mortality, reaching 26-fold in those who required mechanical ventilation [13].

Analysis of crude IHM revealed an increase over time, from 2.96% in women and 2.19% in men in 2003 compared to 6.02% and 5.91% in 2020, respectively. The explanation for these results, in addition to the risk factors that worsen the prognosis that we analyzed

previously (severe respiratory failure, advanced age, and PE), could be that in the year in 2020, the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has been shown to be an independent factor for IHM in patients with sarcoidosis. In our study, this infection was detected in 2.18% of men and 2.3% of women, with an overall mortality of 15.48% in both sexes. In published series on COVID-19 and sarcoidosis, it has been shown that the risk of presenting a severe form of the disease is similar to that of other immune-mediated diseases, with the highest-risk patients being those receiving immunosuppressive treatment, those with more associated comorbidities, older patients, and those who are in a situation of previous respiratory insufficiency or have worse lung function. However, these associations do not seem to vary according to the sarcoidosis phenotype or the organ affected [34–37]. In any case, when the temporal trend in the IHM was analyzed in our study after adjusting for all covariates, we observed no significant change in IHM in men or women.

Our study has several limitations. First, data were obtained from an administrative database in which diseases and procedures are coded using ICD-9-CM or ICD-10-CM, depending on the year of study; therefore, changes in coding practices over time may have occurred. Second, we have not described the site of extrapulmonary sarcoidosis. The reason for this is that the ICD-9, used by the SNHDD from 2001 to 2015, has a single code for sarcoidosis and does not distinguish which organs are affected by this disease. However, Alqalyoobi et al. used an algorithm, using other complementary ICD-9 code (Table S1), to identify patients with pulmonary sarcoidosis, that we have used for the period from 2001–2015 [13]. To our knowledge there are no algorithms that can be used to identify patients with sarcoidosis affecting other organs using the ICD-9. Third, given the characteristics of our database, we do not have information on the sarcoidosis stage because the SNHDD only collects diagnosis and procedures but not stages of disease. Furthermore, we do not have the results of the chest radiography of the patients included, so it is also not possible to establish the stage this way. Fourth, since our database does not include the treatments received by patients, immunosuppressive treatment of sarcoidosis can be a cause of morbidity and mortality during hospital admissions [38]. Fifth, the ICD-9 and ICD-10 codes do not allow the identification of exacerbations of sarcoidosis or other interstitial lung diseases. Sixth, the information collected by the SNHDD, does not include the main reason for mortality. Therefore, there is no definite and reliable way to ascertain that the death was related to sarcoidosis. Rather, we used the “overall” IHM as provided by the SNHDD database. Finally, the total number of patients with sarcoidosis that had to be excluded for missing data on relevant variables was only 80. This represents under 0.2% of the study population so, in our opinion, the bias that could result from this missing data, if any, would be of a very small magnitude. Despite these limitations, the SNHDD has the advantage of being part of the Spanish National Health System and covers almost 100% of admissions in Spain [11]. In addition, Spain is a large country with a public health system that provides complete and free medical coverage to the entire population. Therefore, the fact that patients come from a wide variety of socioeconomic categories improves the external validity of our results.

5. Conclusions

The number of hospital admissions in patients with a previous diagnosis of sarcoidosis increased threefold from 2001 to 2020 in Spain. Although the incidence was higher in women, the trend followed similar values in both sexes. Furthermore, after adjustment for all covariates, IHM did not significantly change over time for either sex. Factors independently associated with IHM in men and women admitted with sarcoidosis included, in addition to SARS-CoV-2 infection, age and the need for mechanical ventilation.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11185367/s1>, Table S1: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) and International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) codes used in this investigation; Table S2: Number of hospitalizations and in-hospital mortality of adults with sarcoidosis in first diagnosis position in Spain from 2001 to 2020, according to sex; Figure S1: Number of patients with a code for lung transplant among adults hospitalized with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020; Figure S2: Joinpoint regression to assess time trend in the in-hospital mortality of hospitalized adults with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020, according to sex.

Author Contributions: Conceptualization, B.L.-M.B., R.J.-G. and J.d.M.-D.; methodology J.J.Z.-L.; validation, D.C.-A.; data curation, C.N.; formal analysis, R.J.-G. and J.d.M.-D.; funding: A.L.-d.-A. and R.J.-G.; writing—original draft, B.L.-M.B. and J.d.M.-D.; writing—review and editing, R.J.-G., C.N., J.J.Z.-L., D.C.-A. and A.L.-d.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is a part of the research funded by Convenio V-PRICIT de la Comunidad de Madrid y la Universidad Complutense de Madrid (“Programa de Excelencia para el Profesorado Universitario” INV.AY.20.2021.1E126) and Universidad Complutense de Madrid. Grupo de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Crónicas de Alta Prevalencia en España (970970).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services, which provided access to the databases from the Spanish National Hospital Database (RAE-CMBD, Registro de Actividad de Atención Especializada; Conjunto Mínimo Básico de Datos, Registry of Specialized Health Care Activities; Minimum Basic Data Set), we cannot share the databases with any other investigator, and we have to destroy the databases once the investigation has concluded. Consequently, we cannot upload the databases to any public repository. However, any investigator can apply for access to the databases by filling out the questionnaire available online at http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/Formulario_Peticion_Datos_CMBD.pdf (accessed on 17 August 2022). All other relevant data are included in the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Drent, M.; Crouser, E.D.; Grunewald, J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 1018–1032. [[CrossRef](#)]
2. Fidler, L.M.; Balter, M.; Fisher, J.H.; To, T.; Stanbrook, M.B.; Gershon, A. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: A cohort study. *Eur. Respir. J.* **2019**, *54*, 1900444. [[CrossRef](#)]
3. Arkema, E.V.; Cozier, Y.C. Sarcoidosis epidemiology: Recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2020**, *26*, 527–534. [[CrossRef](#)]
4. Park, J.E.; Kim, Y.S.; Kang, M.J.; Kim, C.J.; Han, C.H.; Lee, S.M.; Park, S.C. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003–2015: A nationwide population-based study. *Respir. Med.* **2018**, *144*, S28–S34. [[CrossRef](#)]
5. Hena, K.M. Sarcoidosis Epidemiology: Race Matters. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 537382. [[CrossRef](#)]
6. Foreman, G.; Mannino, D.; Kamugisha, L.; Westney, G. Hospitalization for patients with sarcoidosis: 1979–2000. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2006**, *23*, 124–129.
7. Patel, N.; Kalra, R.; Doshi, R.; Arora, H.; Bajaj, N.S.; Arora, G.; Arora, P. Hospitalization Rates, Prevalence of Cardiovascular Manifestations, and Outcomes Associated with Sarcoidosis in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* **2018**, *7*, e007844. [[CrossRef](#)]
8. Gerke, A.K. Morbidity and mortality in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2014**, *20*, 472–478. [[CrossRef](#)]
9. Swigris, J.J.; Olson, A.L.; Huie, T.J.; Fernandez-Perez, E.R.; Solomon, J.; Sprunger, D.; Brown, K.K. Sarcoidosis-related Mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *183*, 1524–1530. [[CrossRef](#)]
10. Duncan, M.; Goldacre, M.J. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in English populations, 1979–2008. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2012**, *16*, 38–42. [[CrossRef](#)]
11. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Spanish Register of Specialized Care-Basic Minimum Database [Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD]. Available online: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> (accessed on 7 June 2022).

12. Gogorcena, M.A.; Equipo de Trabajo RAE-CMBD-CIE10. La adopción de la normativa de codificación CIE-10-ES o cómo hacer de la necesidad virtud [The adoption of the ICD-10-ES codification rules or how to make of necessity a virtue]. *Rev. Calid. Asist.* **2017**, *32*, 1–5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Alqalyoobi, S.; Liao, S.-Y.; Qureshi, W.; Obi, O.N. National Temporal Trends in Hospitalization and Inpatient Mortality in Patients with Pulmonary Sarcoidosis in the United States Between 2007 and 2018. *Chest* **2021**, *161*, 152–168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Quan, H.; Sundararajan, V.; Halfon, P.; Fong, A.; Burnand, B.; Luthi, J.-C.; Saunders, L.D.; Beck, C.A.; Feasby, T.E.; Ghali, W.A. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Med. Care* **2005**, *43*, 1130–1139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Instituto Nacional de Estadística. Población Por Edad (Año a Año), Españoles/Extranjeros, Sexo y Año. Available online: <https://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e245/p08/10/&file=01003.px> (accessed on 13 June 2022).
16. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Solicitud de Extracción de Datos—Extraction Request (Spanish National Hospital Discharge Database). Available online: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf (accessed on 13 June 2022).
17. Ungprasert, P.; Crowson, C.S.; Achenbach, S.J.; Carmona, E.M.; Matteson, E.L. Hospitalization Among Patients with Sarcoidosis: A Population-Based Cohort Study 1987–2015. *Lung* **2017**, *195*, 411–418. [[CrossRef](#)]
18. Gerke, A.K.; Yang, M.; Tang, F.; Cavanaugh, J.; Polgreen, P.M. Increased hospitalizations among sarcoidosis patients from 1998 to 2008: A population-based cohort study. *BMC Pulm. Med.* **2012**, *12*, 19. [[CrossRef](#)]
19. Ungprasert, P.; Wijarnpreecha, K.; Cheungpasitporn, W.; Thongprayoon, C.; Manatsathit, W.; Kröner, P.T. Inpatient Prevalence, Expenditures, and Comorbidities of Sarcoidosis: Nationwide Inpatient Sample 2013–2014. *Lung* **2019**, *197*, 165–171. [[CrossRef](#)]
20. Judson, M.A.; Thompson, B.W.; Rabin, D.L.; Steimel, J.; Knatterud, G.L.; Lackland, D.T.; Rose, C.; Rand, C.S.; Baughman, R.P.; Teirstein, A.S. The Diagnostic Pathway to Sarcoidosis. *Chest* **2003**, *123*, 406–412. [[CrossRef](#)]
21. Pohle, S.; Baty, F.; Brutsche, M. In-Hospital Disease Burden of Sarcoidosis in Switzerland from 2002 to 2012. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0151940. [[CrossRef](#)]
22. Fidler, L.M.; Gershon, A.; Fisher, J.H.; Stanbrook, M.B.; To, T.; Balter, M. Hospitalizations in Sarcoidosis: A Cohort Study of a Universal Healthcare Population. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2021**, *18*, 1786–1794. [[CrossRef](#)]
23. Singha, A.; Kirkland, M.; Drake, W.; Crouser, E.D. The influence of age and sex in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2022**, *28*, 307–313. [[CrossRef](#)]
24. Sikjær, M.G.; Hilberg, O.; Ibsen, R.; Løkke, A. Sarcoidosis: A nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. *Respir. Med.* **2021**, *187*, 106548. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Rybicki, B.A.; Major, M.; Popovich, J., Jr.; Maliank, M.J.; Iannuzzi, M.C. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *Am. J. Epidemiol.* **1997**, *145*, 234–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Baughman, R.P.; Teirstein, A.S.; Judson, M.A.; Rossman, M.D.; Yeager, H., Jr.; Bresnitz, E.A.; DePalo, L.; Hunninghake, G.; Iannuzzi, M.C.; Johns, C.J.; et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *164*, 1885–1889. [[CrossRef](#)]
27. Morimoto, T.; Azuma, A.; Abe, S.; Usuki, J.; Kudoh, S.; Sugisaki, K.; Oritsu, M.; Nukiwa, T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* **2008**, *31*, 372–379. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Jamilloux, Y.; Bonnefoy, M.; Valeyre, D.; Varron, L.; Broussolle, C.; Seve, P. Elderly-Onset Sarcoidosis: Prevalence, Clinical Course, and Treatment. *Drugs Aging* **2013**, *30*, 969–978. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Varron, L.; Cottin, V.; Schott, A.-M.; Broussolle, C.; Sève, P. Late-onset sarcoidosis: A comparative study. *Medicine* **2012**, *91*, 137–143. [[CrossRef](#)]
30. Bonifazi, M.; Bravi, F.; Gasparini, S.; La Vecchia, C.; Gabrielli, A.; Wells, A.U.; Renzoni, E.A. Sarcoidosis and cancer risk: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest* **2015**, *147*, 778–791. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Jeon, M.H.; Kang, T.; Yoo, S.H.; Swan, H.S.; Kim, H.J.; Ahn, H.S. The incidence, comorbidity and mortality of sarcoidosis in Korea, 2008–2015: A nationwide population-based study. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2020**, *37*, 24–26. [[CrossRef](#)]
32. Jeny, F.; Uzunhan, Y.; Lacroix, M.; Gille, T.; Brillet, P.-Y.; Nardi, A.; Bouvry, D.; Planès, C.; Nunes, H.; Valeyre, D. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* **2020**, *169*, 105997. [[CrossRef](#)]
33. Swigris, J.J.; Olson, A.L.; Huie, T.J.; Fernandez-Perez, E.R.; Solomon, J.J.; Sprunger, D.; Brown, K.K. Increased Risk of Pulmonary Embolism Among US Decedents with Sarcoidosis from 1988 to 2007. *Chest* **2011**, *140*, 1261–1266. [[CrossRef](#)]
34. Brito-Zerón, P.; Gracia-Tello, B.; Robles, A.; Alguacil, A.; Bonet, M.; De-Escalante, B.; Noblejas-Mosso, A.; Gómez-De-La-Torre, R.; Akasbi, M.; Pérez-De-Lis, M.; et al. Characterization and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Sarcoidosis. *Viruses* **2021**, *13*, 1000. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Kahlmann, V.; Manansala, M.; Moor, C.C.; Shahrara, S.; Wijsenbeek, M.S.; Sweiss, N.J. COVID-19 infection in patients with sarcoidosis: Susceptibility and clinical outcomes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2021**, *27*, 463–471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Gracia-Ramos, A.E.; Martin-Nares, E.; Hernández-Molina, G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells* **2021**, *10*, 3592. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

37. Baughman, R.P.; Lower, E.; Buchanon, M.; Rottoli, P.; Drent, M.; Sellares, J.; Terwiel, M.; Elfferich, M.; Francesqui, J.; Cabrerizo, M.R.B.; et al. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: Results of a self-reporting questionnaire. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2020**, *37*, e2020009. [[CrossRef](#)]
38. Low, D.; Simpson, K.N.; Rissmiller, R.; James, E. A new side of sarcoidosis: Medication and hospitalization use in a privately insured patient population. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2019**, *36*, 124–129. [[CrossRef](#)]

7.3. Proyecto 3. Analizar las tendencias y las características de los pacientes a los que se ha realizado un trasplante de pulmón con y sin FPI en España durante el período 2016-2020.

Artículo 3. López-Muñiz Ballesteros B, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Zamorano-Leon JJ, Carabantes-Alarcon D, Cuadrado-Corrales N, Del-Barrio J, Perez-Farinos N, De Miguel-Díez J. Trends and Outcomes in Lung Transplantation in Patients with and without Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Spain during the Period 2016-2020. Healthcare (Basel). 2023 May 24;11(11):1534. doi: 10.3390/healthcare11111534.

Article

Trends and Outcomes in Lung Transplantation in Patients with and without Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Spain during the Period 2016–2020

Belén López-Muñiz Ballesteros ¹, Ana Lopez-de-Andres ², Rodrigo Jimenez-Garcia ^{2,*}, Jose J. Zamorano-Leon ², David Carabantes-Alarcon ², Natividad Cuadrado-Corrales ², Jose L. Del-Barrio ³, Napoleon Perez-Farinos ⁴ and Javier De Miguel-Díez ⁵

¹ Respiratory Department, Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031 Madrid, Spain

² Department of Public Health and Maternal & Child Health, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

³ Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Health Sciences Faculty, Universidad Rey Juan Carlos, 28933 Alcorcón, Spain

⁴ Epi-PHAAN Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), School of Medicine, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, Spain

⁵ Respiratory Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: rodrijim@ucm.es



Citation: López-Muñiz Ballesteros, B.; Lopez-de-Andres, A.; Jimenez-Garcia, R.; Zamorano-Leon, J.J.; Carabantes-Alarcon, D.; Cuadrado-Corrales, N.; Del-Barrio, J.L.; Perez-Farinos, N.; De Miguel-Díez, J. Trends and Outcomes in Lung Transplantation in Patients with and without Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Spain during the Period 2016–2020. *Healthcare* **2023**, *11*, 1534. <https://doi.org/10.3390/healthcare11111534>

Academic Editor: Antonio Molino

Received: 14 April 2023

Revised: 19 May 2023

Accepted: 23 May 2023

Published: 24 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: This paper aims to assess temporal trends (2016–2020) in incidence, patient’s characteristics, complications, length of hospital stay (LOHS) and in-hospital mortality (IHM) among patients with and without idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) undergoing lung transplantation (LTx). We also analyse the effect of the COVID-19 pandemic on LTx in these populations. (2) Methods: A retrospective, population-based observational study was conducted using the Spanish National Hospital Discharge Database. Multivariable adjustment was conducted with logistic regression to analyse the IHM. (3) Results: We identified 1777 admissions for LTx during the study period, of which 573 (32.2%) were performed in patients with IPF. The number of hospital admissions for LTx rose from 2016 to 2020, both in patients with and without IPF, but a marked reduction was observed from year 2019 to year 2020. Over time, the proportion of single LTx decreased and bilateral LTx increased significantly in both groups. The incidence of LTx complications increased significantly over time along with the increase in the incidence of IPF. No significant differences in the incidence of complications or in the IHM between patients with and without IPF were found. Suffering any complication of the LTx and pulmonary hypertension were conditions positively associated with IHM in patients with and without IPF. The IHM remained stable from 2016 to 2020 in both study populations and was not affected by the COVID pandemic. (4) Conclusions: Patients with IPF account for almost a third of all lung transplants. The number of LTx increased over time in patients with and without IPF, but a marked reduction was observed from 2019 to 2020. Although the proportion of LTx complications increased significantly over time in both groups, the IHM did not change. IPF was not associated with increased complications or IHM after LTx.

Keywords: lung transplant; idiopathic pulmonary fibrosis; incidence; complications; in-hospital mortality; COVID-19 pandemic

1. Introduction

Lung transplantation (LTx) has been shown to improve the expectations and quality of life of patients with advanced lung disease [1]. The International Society for Heart and Lung transplantation has reported an increase in the number of lung transplants in

the last 20 years of around 4500 patients since 2017, calculating that 3/4 of these are performed in the United States and Europe (55% and 34%, respectively) [2–4]. The diseases in which LTx is performed have changed in recent years, from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) being the first indication for LTx in 2007 to diffuse interstitial lung diseases currently, of which 32.4% correspond to patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [5,6]. In this way, up to 60% of lung transplants in the US are due to diffuse interstitial lung diseases [7]. Although in the antifibrotic era there have been improvements in lung function in IPF, it is a progressive disease that will inexorably end in respiratory failure and death after years. That is why the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society societies make a strong recommendation in favour of LTx in these patients, which represents a 75% increase in survival compared to pharmacological treatment, having also proven to be the only way to improve symptoms, quality of life, and survival over time [8–10]. Despite the fact that the indications for LTx in patients with IPF are changing, it is important to identify which patients could benefit from this treatment, as well as the time and age of the indication, and pay attention to comorbidities such as gastroesophageal reflux, pulmonary hypertension, obesity, or diabetes mellitus, as they may increase the risk of transplant complications [11–14].

LTx can be single or double. In recent years, an increase in the number of double-lung transplants has been detected in the United States and Europe. Although single-LTx means less time on the surgical waiting list, shorter procedure time, and lower risk of complications, double-LTx has shown greater survival and fewer chronic graft-versus-host rejections. Median post-transplant survival is 50% at 5 years [15–17].

The objectives of our study were as follows: (a) to assess the temporal trends in the incidence of LTx in Spain from 2016 to 2020 among subjects suffering or not from IPF; (b) to describe and compare the clinical conditions, such as comorbidities, complications of the transplanted lung, and post-transplant infections of these two populations; (c) to analyse the temporal trends in the length of hospital stay (LOHS) and the in-hospital mortality (IHM) among IPF and non-IPF patients who received a LTx; and (d) to assess whether the COVID 19 pandemic has affected the number or the outcomes of LTx in these patients.

2. Materials and Methods

We conducted an observational study with data obtained from the Registro de Actividad de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD). This is a hospital discharge database that collects information on all admissions to public and private hospitals in Spain [18]. We analysed all registries included in the RAE-CMBD from 1 January 2016 to 31 December 2020.

The variables collected by this registry include sex, data of birth, dates of admission and discharge, and if the patient has died in the hospital. Additionally, for each patient, and using the International Classification of Disease 10th version (ICD-10), up to 20 diagnoses and procedures can be recorded.

The study population included subjects who had a code for LTx (ICD-10 codes OBYxxxx, in any procedure field); LTx were classified as single or bilateral LTx using the ICD-10 codes shown in Supplementary Table S1. Patients with heart and LTx were excluded.

We grouped admissions by IPF status. We considered IPF patients as those with any ICD10 codes J84.1xx in any diagnostic position, and the rest as non-IPF patients.

To assess the presence of comorbidities, we used the Charlson comorbidity index (CCI), using ICD10 codes described by Sundararajan et al. [19]. The CCI was analysed as a sum for each patient, categorized in none and one or more conditions and providing results for each of the specific conditions included in the index. Likewise, regardless of the diagnostic position, the presence of COVID-19 in year 2020 and the presence of pulmonary hypertension, COPD, asthma, and current tobacco use were evaluated (Table S1).

Procedures such as haemodialysis, extracorporeal membrane oxygenation, and tracheostomy were identified in any of the procedures fields of the database (Table S1).

The following complications of LTx were considered if recorded in any diagnostic position: lung transplant rejection, lung transplant failure, lung transplant infection, and other or unspecified complications of lung transplant (Table S1). Complications were analysed individually, and if one or more appeared they were designated with the variable “any complication of LTx”.

In addition, we evaluated the presence of pneumonia and ventilator-associated pneumonia as complications (Table S1).

Staphylococcus bacteraemia, Gram-negative bacteraemia, *Pseudomonas aeruginosa* infection, *Aspergillus* infection, and Cytomegalovirus infection were identified in the database using the corresponding ICD10 diagnosis codes (Table S1).

2.1. Statistical Analysis

We performed a descriptive analysis calculating mean with standard deviation (SD) for continuous variables and total frequencies with proportions for categorical variables.

To assess changes over time we used Cochran–Armitage tests for categorical variables, and the test for linear trend or the Jonckheere–Terpstra test for continuous variables.

We compared categorical variables using the χ^2 test and continuous variables with the *t*-test or the Mann–Whitney test, as required.

We conducted three multivariable logistic regression models (IPF population, non-IPF population, and the entire population) with IHM as the dependent variable.

To construct the multivariable models, the steps were as follows: 1. Bivariate analysis to assess the association of independent variables with the IHM. 2. We selected for the multivariable analysis those variables with a significant association in the bivariate tests, as well as other study variables that have been found relevant in previous investigations. 3. The Wald statistic was used to decide, one by one, if variables were included in the model. Using the likelihood ratio test, consecutive models were compared with the previous ones as new variables were added. 4. For the final model, linearity and interactions between variables in the model was checked to identify which study variables were independently associated with IHM.

Odds ratios (ORs) are provided as measure of association along with their 95% confidence interval (95%CI).

All statistical analysis was performed with Stata version 14 (Stata, College Station, TX, USA). A *p* value < 0.05 (2-sided) was considered significant.

2.2. Ethics Statement

The anonymized database of the RAE-CMBD was provided to us by the Spanish Ministry of Health upon request, and after scientific and ethical evaluation of our study protocol [20]. In Spain, the law allows the inclusion of patient’s information in administrative databases without written consent.

3. Results

From 2016 to 2020, we identified 1777 admissions for LTx in Spain. Over the study period, 573 (32.2%) of all admissions for LTx were performed in IPF-patients. Of these, 291 were single (50.7%) and the remaining bilateral LTx.

The number hospital admissions for LTx (single and bilateral) in IPF-patients can be seen in Figure 1. The total number increased 26% from 2016 to 2020. The number of single LTx decreased by 48.5% between 2016 and 2020 from 68 to 35, whereas bilateral increased by 207%.

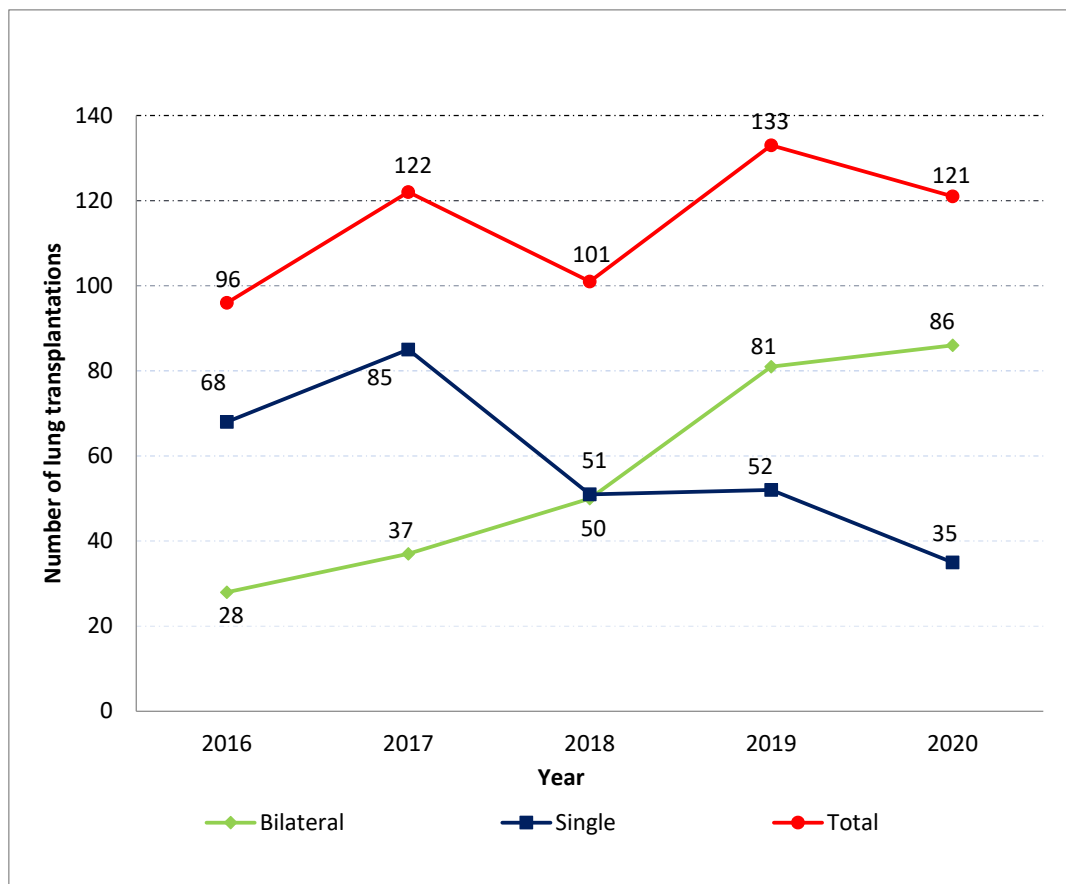


Figure 1. Number of lung transplantations among patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2016 to 2020 according to single or bilateral procedure.

Table 1 shows the sociodemographic and clinical conditions of patients who underwent LTx, according to the presence of IPF. The number of bilateral LTx patients increased (117 in 2016 vs. 176 in 2020) among non-IPF patient, and the number of single LTx decreased from 98 to 43.

The proportion of single LTx decreased significantly over time in patients with and without IPF (70.8% and 45.6% in 2016 vs. 28.9% and 19.6% in 2020; all $p < 0.001$); however, bilateral LTx increased significantly in both groups (in IPF group: 29.2% in 2016 vs. 71.1% in 2020; in non-IPF group; 54.4% in 2016 vs. 80.4% in 2020; all $p < 0.001$). Over the entire study period, IPF patients underwent more single LTx than non-IPF patients (50.8% vs. 28.9%; $p < 0.001$); however, they underwent less bilateral LTx (49.2% vs. 71.1%; $p < 0.001$).

A marked reduction was observed from year 2019 to year 2020 among both groups of patients in the number of LTx (in IPF group: 52 in 2019 vs. 35 in 2020; and in non-IPF group: 50 in 2019 vs. 43 in 2020).

Among the patients who underwent LTx, there were fewer women than men and proportionally fewer women in the IPF group vs. the non-IPF group (24.6% vs. 40.9%; $p < 0.001$).

The age ranged from 0 to 72 years for those without IPF and from 13 to 71 years for those with this condition. Over the entire study period, the mean age of IPF patients who underwent LTx was almost 7 years higher than that of those patients without IPF (58.1; SD 9.0 vs. 51.4; SD 14.2, $p < 0.001$). Only in non-IPF patients was mean age increased significantly ($p = 0.025$) between 2016 and 2020.

Table 1. Sociodemographic and clinical conditions of patients that underwent a lung transplantation in Spain from 2016 to 2020 according to the presence of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

	2016		2017		2018		2019		2020		TOTAL		
	No IPF	IPF	No IPF	IPF	No IPF	IPF	No IPF	IPF	No IPF	IPF	No IPF	IPF	
N. of transplantations	215	96	228	122	260	101	282	133	219	121	1204	573	
Type, n (%)	Single ^{abc}	98 (45.6)	68 (70.8)	104 (45.6)	85 (69.7)	53 (20.4)	51 (50.5)	50 (17.7)	52 (39.1)	43 (19.6)	35 (28.9)	348 (28.9)	291 (50.8)
	Bilateral ^{abc}	117 (54.4)	28 (29.2)	124 (54.4)	37 (30.3)	207 (79.6)	50 (49.5)	232 (82.3)	81 (60.9)	176 (80.4)	86 (71.1)	856 (71.1)	282 (49.2)
Female sex, n (%) ^c	83 (38.6)	25 (26.0)	88 (38.6)	32 (26.2)	114 (43.9)	26 (25.7)	116 (41.1)	37 (27.8)	91 (41.6)	21 (17.4)	492 (40.9)	141 (24.6)	
Age, mean (SD) ^{bc}	49.0 (15.9)	56.4 (9.5)	50.5 (13.4)	58.1 (8.9)	51.6 (13.6)	58.4 (8.5)	52.7 (13.7)	58.2 (9.2)	52.6 (14.3)	59.1 (9.0)	51.4 (14.2)	58.1 (9.0)	
<45 years, n (%) ^c	63 (29.3)	11 (11.5)	63 (27.6)	11 (9.0)	61 (23.5)	6 (6.0)	63 (22.3)	12 (9.0)	49 (22.4)	5 (4.1)	299 (24.8)	45 (7.9)	
45–54 years, n (%) ^c	42 (19.5)	14 (14.6)	45 (19.7)	20 (16.4)	48 (18.5)	16 (15.8)	50 (17.7)	21 (15.8)	36 (16.4)	17 (14.0)	221 (18.4)	88 (15.4)	
55–64 years, n (%) ^c	91 (42.3)	52 (54.2)	105 (46.1)	63 (51.6)	130 (50.0)	60 (59.4)	130 (46.1)	72 (54.1)	110 (50.2)	72 (59.5)	566 (47.0)	319 (55.7)	
≥65 years, n (%) ^c	19 (8.8)	19 (19.8)	15 (6.6)	28 (23.0)	21 (8.1)	19 (18.8)	39 (13.8)	28 (21.1)	24 (11.0)	27 (22.3)	118 (9.8)	121 (21.1)	
CCI, n (%)	0 ^c	38 (17.7)	53 (55.2)	28 (12.3)	55 (45.1)	56 (21.5)	48 (47.5)	49 (17.4)	61 (45.9)	36 (16.4)	57 (47.1)	207 (17.2)	274 (47.8)
	≥1 ^c	177 (82.3)	43 (44.8)	200 (87.7)	67 (54.9)	204 (78.5)	53 (52.5)	233 (82.6)	72 (54.1)	183 (83.6)	64 (52.9)	997 (82.8)	299 (52.2)
CCI, mean (SD) ^c	1.2 (0.9)	0.78 (1.2)	1.25 (0.9)	0.78 (0.9)	1.09 (0.9)	0.76 (0.9)	1.29 (1.1)	0.81 (1.0)	1.26 (1.0)	0.86 (1.2)	1.22 (1.0)	0.8 (1.0)	
LOHS, mean (SD) ^c	54.2 (53.8)	48.5 (42.4)	46.8 (37.5)	42.1 (32.3)	47.6 (42.3)	44.8 (39.4)	49.0 (37.4)	49.6 (40.9)	46.3 (41.9)	39.1 (26.1)	48.7 (42.6)	44.7 (36.5)	
IHM, n (%)	21 (9.8)	13 (13.5)	22 (9.7)	15 (12.3)	32 (12.3)	7 (6.9)	34 (12.1)	16 (12.0)	29 (13.2)	17 (14.1)	138 (11.5)	68 (11.9)	

CCI: Charlson comorbidity index; LOHS: length of hospital stay; IHM: in-hospital mortality. ^a *p* value for time trend for among IPF patients < 0.05. ^b *p* value for time trend for among non-IPF patients < 0.05. ^c *p* value for comparison of total values between patients with and without IPF.

According to the mean CCI, patients without IPF had more comorbidities than those with IPF ($p < 0.001$).

The total mean LOHS was significantly shorter in the IPF patients (44.7 days) than the non-IPF patients (48.7 days, $p < 0.001$). However, the IHM was similar, 11.5% for IPF and 11.9% for non-IPF patients. Neither LOHS nor IHM changed significantly from 2016 to 2020 in any study group.

Table 2 shows the prevalence of comorbidities and procedures on hospitalized patients who underwent LTx, according to the presence of IPF.

Table 2. Comorbidities included in the Charlson comorbidity index, pulmonary hypertension and procedures among hospitalized patients with and without idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) who underwent a lung transplantation in Spain from 2016 to 2020.

	IPF	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Myocardial infarction, n (%)	Yes	0 (0)	2 (1.6)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.8)	6 (1.1)
	No	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.8)	9 (3.2)	3 (1.4)	18 (1.5)
Congestive heart failure, n (%)	Yes	5 (5.2)	11 (9.0)	9 (9.0)	7 (5.3)	7 (5.8)	39 (6.8)
	No	11 (5.1)	13 (5.7)	9 (3.5)	21 (7.5)	7 (3.2)	61 (5.1)
Peripheral vascular disease, n (%)	Yes	0 (0)	1 (0.8)	2 (2.0)	1 (0.8)	5 (4.1)	9 (1.6)
	No	4 (1.9)	3 (1.3)	5 (1.9)	6 (2.1)	6 (2.7)	24 (2.0)
Cerebrovascular disease, n (%)	Yes	3 (3.1)	3 (2.5)	2 (2.0)	4 (3.0)	6 (5.0)	18 (3.1)
	No	7 (3.3)	7 (3.1)	10 (3.9)	4 (1.4)	14 (6.4)	42 (3.5)
Dementia, n (%)	Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.2)
	No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rheumatoid disease, n (%) ^b	Yes	9 (9.4)	12 (9.8)	7 (6.9)	10 (7.5)	7 (5.8)	45 (7.9)
	No	6 (2.8)	11 (4.8)	11 (4.2)	8 (2.8)	6 (2.7)	42 (3.5)
Peptic ulcer disease, n (%)	Yes	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)	3 (0.5)
	No	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.2)	2 (0.7)	2 (0.9)	10 (0.8)
Moderate or severe liver disease, n (%)	Yes	3 (3.1)	5 (4.1)	8 (7.9)	12 (9.0)	8 (6.6)	36 (6.3)
	No ^a	9 (4.2)	13 (5.7)	14 (5.4)	32 (11.4)	22 (10.1)	90 (7.5)
Diabetes and diabetes with complications, n (%)	Yes	10 (10.4)	19 (15.6)	15 (14.9)	19 (14.3)	10 (8.3)	73 (12.7)
	No	29 (13.5)	25 (11.0)	28 (10.8)	23 (8.2)	17 (7.8)	122 (10.1)
Hemiplegia or paraplegia, n (%)	Yes	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.4)
	No ^a	3 (1.4)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	5 (2.3)	10 (0.8)
Renal disease, n (%)	Yes	1 (1.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	3 (2.3)	3 (2.5)	9 (1.6)
	No ^a	6 (2.8)	12 (5.3)	4 (1.5)	3 (1.1)	5 (2.3)	30 (2.5)
Cancer and metastatic solid tumour, n (%)	Yes	2 (2.1)	1 (0.8)	1 (1.0)	2 (1.5)	7 (5.8)	13 (2.3)
	No ^a	6 (2.8)	3 (1.3)	5 (1.9)	15 (5.3)	4 (1.8)	33 (2.7)
AIDS/HIV, n (%)	Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	No	0 (0)	0 (0)	1 (0.38)	0 (0)	1 (0.5)	2 (0.2)
Pulmonary hypertension, n (%)	Yes ^a	21 (21.9)	29 (23.8)	25 (24.8)	19 (14.3)	40 (33.1)	134 (23.4)
	No	47 (21.9)	49 (21.5)	57 (21.9)	53 (18.8)	50 (22.8)	256 (21.3)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease, n (%) ^b	Yes	12 (12.5)	12 (9.8)	16 (15.8)	20 (15.0)	15 (12.4)	75 (13.1)
	No	113 (52.6)	120 (52.6)	140 (53.9)	167 (59.2)	135 (61.6)	675 (56.1)
Asthma, n (%) ^b	Yes	2 (2.1)	1 (0.8)	0 (0)	2 (1.5)	0 (0)	5 (0.9)
	No	3 (1.4)	4 (1.8)	8 (3.1)	9 (3.2)	4 (1.8)	28 (2.3)
Current tobacco use, n (%)	Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	No	1 (0.5)	0 (0)	2 (0.8)	0 (0)	0 (0)	3 (0.3)
Haemodialysis, n (%)	Yes	3 (3.1)	5 (4.1)	4 (4.0)	11 (8.3)	12 (9.9)	35 (6.1)
	No	18 (8.4)	22 (9.7)	18 (6.9)	18 (6.4)	19 (8.7)	95 (7.9)
Extracorporeal membrane oxygenation, n (%)	Yes ^a	14 (14.6)	14 (11.5)	22 (21.8)	31 (23.3)	30 (24.8)	111 (19.4)
	No ^a	31 (14.4)	39 (17.1)	45 (17.3)	76 (27.0)	59 (26.9)	250 (20.8)
Tracheostomy, n (%)	Yes	23 (24.0)	24 (19.7)	24 (23.8)	39 (29.3)	27 (22.3)	137 (23.9)
	No	45 (20.9)	49 (21.5)	68 (26.2)	63 (22.3)	45 (20.6)	270 (22.4)

^a p value for time trend < 0.05 ; ^b p value for comparison of total values between patients with and without IPF.

Regarding comorbidities, in patients with IPF, the prevalence of pulmonary hypertension increased over time (21.9% in 2016 vs. 33.0% in 2020; $p = 0.013$). In the non-IPF group, a significantly increase in the frequency of moderate/severe liver disease and hemiplegia/paraplegia between 2016 and 2020 was observed. However, the prevalence of renal disease and cancer/metastatic solid tumour decreased overtime. The prevalence of rheumatoid disease was significantly higher in the IPF group than in the non-IPF group (7.9% vs. 3.5%; $p < 0.001$). Patients without IPF had a significantly higher prevalence of COPD (56.1% vs. 13.1%) and asthma (2.3% vs. 0.9%) than those with IPF. Current tobacco use was not codified in any IPF patient and only three non-IPF.

As can be seen in Table 2, in the IPF and non-IPF groups the use of extracorporeal membrane oxygenation increased significantly between 2016 and 2020 (IPF group: 14.6% vs. 24.8%, $p = 0.036$ and in non-IPF group: 14.4% vs. 26.9%, $p < 0.001$).

Table 3 shows the complications and pathogens isolations after LTx among patients with and without IPF.

Table 3. Lung transplant complications, pneumonia and pathogen isolations among hospitalized patients with and without idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) who underwent a lung transplantation in Spain from 2016 to 2020.

	IPF	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Lung transplant rejection, n (%)	Yes ^a	15 (15.6)	20 (16.4)	32 (31.7)	39 (29.3)	36 (29.8)	142 (24.8)
	No ^a	35 (16.3)	29 (12.7)	84 (32.3)	102 (36.2)	56 (25.6)	306 (25.4)
Lung transplant failure, n (%)	Yes ^a	1 (1.1)	7 (5.7)	12 (11.9)	17 (12.8)	16 (13.2)	53 (9.3)
	No ^a	8 (3.7)	10 (4.4)	28 (10.8)	22 (7.8)	16 (7.3)	84 (7.0)
Lung transplant infection, n (%)	Yes ^a	3 (3.1)	10 (8.2)	15 (14.9)	25 (18.8)	15 (12.4)	68 (11.9)
	No	18 (8.4)	22 (9.7)	39 (15.0)	35 (12.4)	29 (13.2)	143 (11.9)
Other or unspecified complications of lung transplant, n (%)	Yes ^a	19 (19.8)	32 (26.2)	21 (20.8)	15 (11.3)	17 (14.1)	104 (18.2)
	No ^a	49 (22.8)	61 (26.8)	43 (16.5)	43 (15.3)	23 (10.5)	219 (18.2)
Any complication of lung transplant, n (%)	Yes ^a	36 (37.5)	58 (47.5)	64 (63.4)	71 (53.4)	63 (52.1)	292 (51.0)
	No ^a	89 (41.4)	104 (45.6)	151 (58.1)	158 (56.1)	98 (44.8)	600 (49.8)
Pneumonia, n (%)	Yes	6 (6.3)	5 (4.1)	4 (4.0)	10 (7.5)	10 (8.3)	35 (6.1)
	No	18 (8.4)	18 (7.9)	26 (10.0)	18 (6.4)	18 (8.2)	98 (8.1)
Ventilator-associated Pneumonia, n (%)	Yes	1 (1.1)	2 (1.6)	1 (1.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	8 (1.4)
	No	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.8)	3 (1.1)	7 (3.2)	16 (1.3)
<i>Staphylococcus</i> bacteraemia, n (%)	Yes	9 (9.4)	12 (9.8)	11 (10.9)	20 (15.1)	15 (12.4)	67 (11.7)
	No	23 (10.7)	26 (11.4)	33 (12.7)	27 (9.6)	26 (11.9)	135 (11.2)
Gram-negative bacteraemia, n (%)	Yes	7 (7.3)	9 (7.4)	6 (5.9)	8 (6.1)	8 (6.6)	38 (6.6)
	No	15 (7.0)	12 (5.3)	17 (6.5)	23 (8.2)	15 (6.9)	82 (6.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	Yes	5 (5.2)	11 (9.1)	13 (12.9)	11 (8.3)	9 (7.4)	49 (8.5)
	No	20 (9.3)	16 (7.1)	32 (12.3)	19 (6.7)	23 (10.5)	110 (9.1)
<i>Aspergillus</i> , n (%)	Yes	6 (6.3)	2 (1.6)	6 (5.9)	6 (4.5)	3 (2.5)	23 (4.1)
	No	11 (5.1)	7 (3.1)	15 (5.8)	23 (8.2)	10 (4.6)	66 (5.5)
Cytomegalovirus, n (%)	Yes	2 (2.1)	3 (2.5)	5 (5.0)	10 (7.5)	2 (1.7)	22 (3.8)
	No	3 (1.4)	10 (4.4)	19 (7.3)	13 (4.6)	17 (7.8)	62 (5.2)

^a p value for time trend < 0.05 .

Around 25% of the patients undergoing LTx suffered LTx rejections, and another 11% LTx infection. If any possible complications were considered, 51.0% and 49.8% of patients with and without IPF were affected. None of the LTx complications showed significant differences when patients with and without IPF were compared.

The proportion of LTx complications showed a significant increase over time in both groups analysed, specifically lung transplant rejection, lung transplant failure, other/unspecified complications of lung transplant, and any complication of lung transplant. Furthermore, the proportion of lung transplant infection in the IPF group increased significantly, almost four times, between 2016 and 2020 (3.1% vs. 12.4%; $p = 0.004$).

Pneumonia and ventilator-associated pneumonia during the hospital admission were diagnosed in 6.1% and 1.4% of patients with IPF and 8.1% and 1.3% among non-IPF patients (Table 3).

Regarding isolated pathogens, those most frequently found among IPF patients were *Staphylococcus* bacteraemia (11.7%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (8.5%), and Gram-negative bacteraemia (6.6%). A very similar prevalence was codified among non-IPF patients.

Shown in Table S2 is the IHM in patients with IPF who underwent a LTx according to study variables.

IHM was higher in patients with IPF presenting with pulmonary hypertension than those without this condition (20.9% vs. 9.1%; $p < 0.001$). Crude IHM in patients with IPF was higher in single LTx, in women, in patients with higher CCI, and in those with any complications of lung transplant; however, all these differences were not significant.

The results of comparing the characteristics and the IHM of patients with IPF who underwent a LTx in years 2019 and 2020 can be seen in Table S3.

Patients operated on in year 2020 had pulmonary hypertension coded in a higher proportion than those who underwent LTx in year 2019 (33.0% vs. 14.2%; $p < 0.001$). IHM in patients with IPF was slightly higher in 2020 (14.0% in 2020 and 12.0% in 2019), but this difference was not significant. No differences were found between 2020 and 2019 in the IHM after stratification by type of procedure, sex, age, CCI, pulmonary hypertension, and any complication of lung transplant.

The results of the multivariable analysis to identify factors associated with IHM after LTx in Spain from 2016–2020 in patients with and without IPF is shown in Table 4.

Table 4. Multivariable analysis of the factors associated with mortality during hospital admission for lung transplantation in Spain, 2016–2020 according to the presence of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

		IPF	NO IPF	BOTH
		OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Sex	Men	1	1	1
	Women	1.34 (0.75–2.39)	1.14 (0.79–1.65)	1.2 (0.88–1.63)
Age groups	<45 years	1	1	1
	45–54 years	1.15 (0.41–3.23)	0.9 (0.52–1.55)	0.92 (0.58–1.48)
	55–64 years	0.94 (0.37–2.36)	0.9 (0.57–1.43)	0.88 (0.59–1.31)
	≥65 years	0.55 (0.18–1.65)	0.83 (0.41–1.7)	0.64 (0.36–1.13)
CCI index	0	1	1	1
	≥1	1.33 (0.78–2.28)	0.83 (0.51–1.34)	1.07 (0.75–1.53)
Any complication of lung transplant	Yes	1.47 (1.01–2.55)	1.49 (1.03–2.15)	1.48 (1.09–1.98)
Pulmonary hypertension	Yes	2.48 (1.43–4.31)	1.35 (0.89–2.05)	1.7 (1.23–2.35)
Year	2016	1	1	1
	2017	0.82 (0.36–1.86)	0.98 (0.52–1.85)	0.93 (0.57–1.53)
	2018	0.4 (0.15–1.1)	1.21 (0.67–2.18)	0.92 (0.56–1.5)
	2019	0.88 (0.39–1.99)	1.22 (0.68–2.19)	1.1 (0.69–1.76)
	2020	0.92 (0.41–2.08)	1.4 (0.77–2.56)	1.24 (0.77–1.99)
IPF	Yes	NA	NA	1.13 (0.8–1.59)

CCI: Charlson comorbidity index. OR: odds ratio. NA: not adequate.

Among patients with IPF, suffering any complication of the lung transplant (OR 1.47; 95%CI 1.01–2.55) and pulmonary hypertension (OR 2.48; 95%CI 1.43–4.31) were conditions positively associated with IHM. These two same variables showed a significant association among those without IPF and in the entire population of LTx patients (Table 4). As found

in the bivariate analysis, the IHM did not change significantly from 2016 to 2020 in any study population.

Finally, from 2016 to 2020, and after adjusting by all study variables, IPF was not associated with IHM after LTx (OR 1.13; 95%CI 0.8–1.59).

4. Discussion

In our study, we identified 1777 patients who received LTx in Spain during the period 2016–2020. Of them, 32.5% were patients with IPF, evidencing an increase in transplants in patients with this disease over time. However, in 2020 there was a marked reduction, both in the group of patients with IPF and in those without IPF. This reduction was due to the SARS-CoV-2 pandemic, and it has also been detected in other series. Thus, in England, the average number of transplants in the first months of the pandemic was 4 per month, while in the months of January and February 2020 it was 12.5 per month [21]. In addition, the number of deceased donors from whom the lungs were offered for transplantation fell by 48% in this series, mirroring the published experience of other lung transplant programs, globally [22,23]. Although the antifibrotic drugs Pirfenidone et al. [24] and Nintedanib et al. [25] have shown less decline in lung function and improved survival, there continues to be an inexorable progression of the disease towards the development of respiratory failure, pulmonary hypertension, and death, so in advanced stages of the disease, the only treatment that has been shown to improve quality of life and survival is LTx [9,13]. In fact, there is currently an increase in the number of patients with IPF transplanted, as has been reported by the International Society for Heart and Lung transplantation [3]. In Spain, IPF is the main indication for LTx. Thus, according to data from the National Transplant Organization (ONT), in 2017 they accounted for 36% of the patients included on the waiting list and 39% of the recipients had IPF [26].

LTx can be single or double, with the advantages of the former being shorter surgical time, less trauma, shorter ischemia time, and shorter waiting time on the surgical list [27]. The evidence for performing one or the other procedure is poor, despite the large number of comparative studies that have been described [28–31]. In our series, single-LTx continues to be more frequent in the group of patients with IPF. However, in both groups a tendency to perform a greater number of double-lung transplants over time was detected, with no significant differences in mortality or complications. In the same way, a recent meta-analysis showed that double-LTx was associated with better postoperative function, but no differences were found in long-term survival between the two groups [32]. On the other hand, in the series by Spratt et al., who analysed 151 patients with IPF who underwent transplants between 2005 and 2017, no significant differences were detected between single or double lung transplants [33]. Although the recommendations to date are not well established and should be individualized for each patient, these authors proposed reserving single-LTx for older patients with pulmonary hypertension due to shorter waiting time on the list and shorter surgical time, thus reducing possible complications in more severe patients [26].

In advanced stages, lung diseases are associated with many comorbidities, both respiratory and non-respiratory, which affect the quality of life of patients and may interfere with the transplant prognosis [14,34]. In our series, the group of patients with IPF were mainly male and younger than the group without IPF, and we detected a greater number of comorbidities over time in both groups, with pulmonary hypertension being the most frequent in the group with IPF. The presence of pulmonary hypertension in patients with IPF is highly variable, ranging from 3% to 86% [14]. In our series, it was found in 23.4% of the patients with IPF and in 21.3% of those without IPF. Due to the high frequency of pulmonary hypertension, it is important to perform a correct assessment of pulmonary artery pressure and right ventricular function in all those patients who are going to undergo a lung transplant, since the increase in pulmonary artery pressure is associated with increased graft dysfunction and postoperative mortality [35]. On the other hand, the association of IPF and pulmonary hypertension in our series led to an increase in mortality compared

to the group without pulmonary hypertension (20.9% vs. 9.1%). This is since pulmonary hypertension is one of the main causes of peri-surgical mortality and with the lowest survival at one year. Despite these facts, in recent years, improvements in the surgical technique, the use of extracorporeal membrane oxygenation, and better management of acute rejection have contributed to improve survival in these patients [36,37].

As in our series, the use of extracorporeal membrane oxygenation is becoming widespread. However, the results obtained in the different series are contradictory and inconclusive. Thus, there are authors who have associated its use with a higher rate of complications [38], while others have reported a lower rejection rate in those patients treated with extracorporeal membrane oxygenation during surgery [39]. In any case, the development of acute rejection could be related to the use of blood products during surgery, the fraction of oxygen required, and the clamping technique [40,41].

Another complication in our series, which has been multiplied by four from 2016 to 2020, are infections (3.1% vs. 12.4%, respectively). More specifically, pneumonia occurred in 6.1% of patients with IPF in 2016, compared to 8.1% in 2020. Infections are one of the main post-transplant complications, having been described as the second cause of death. Of these, the most common are respiratory infections, mostly bacterial. In the Spanish series by Aguilar et al., bacterial pneumonia 4 weeks after transplantation occurred in up to 44% of transplanted patients [42]. In our series, as in others studied [40,43], the most frequent pathogen found in solid organ transplants was *Staphylococcus aureus*. Infections by multi-resistant microorganisms are usually less frequent and are related to previous colonization, both by the donor and the recipient [44,45]. In this way, Bunsow et al. analysed the prevalence of multi-resistant bacteria in 268 lungs from donors to assess their transmission to the recipient, noting that out of 56.8% detected in the donor, only 4.9% developed in the recipient. Additionally, of these, only one patient had pneumonia [46]. On the other hand, cytomegalovirus infections have decreased in frequency to date, possibly because of specific prophylaxis [47].

Overall, it has been previously described that the survival of transplanted patients is 89% at 3 months, 80% at one year, and 31% at 10 years. The highest number of reported cases of mortality occur in the first 30 days, due to high rejection or infections, mainly by cytomegalovirus [48,49]. The group of patients with diffuse interstitial lung diseases are those with the worst survival rate and the highest IHM, ranging from 10% to 20% [40].

In our series, we did not observe an increase in IHM over time in either of the two groups. The overall IHM of patients with IPF was 12.7% in patients with a single-lung transplant versus 11.0% in those with a double-lung transplant. These mortality results are similar to those described in the Spanish series by Prudencio-Ribera et al., who detected a figure of 13.4% in the group of patients with diffuse interstitial lung disease, with IPF being the most frequent disease, detected in 79.6% of patients [48]. It is worth noting the increase in IHM in 2020 in both groups of patients (not significant), possibly due to the SARS-CoV-2 pandemic, as has been described in other series [21]. On the other hand, IHM in our series was higher in patients with a single-lung transplant, in women, and in those with greater comorbidity, although the results were not statistically significant. The International Society for Heart and Lung transplantation shows that the main risk factors for short-term mortality are single-LTx, the IPF itself, and being male [50]. In the series by Urlik et al., IHM was higher in patients who received a single-lung transplant and in those in whom the donor was older [51]. On the other hand, in the study by Mosher et al., the older patients with more comorbidities had the higher IHM [52].

Early IHM in single-LTx has shown contradictory results, with an increase in the series by Arango et al. [49] and Force et al. [16], who recommend resorting to double-LTx in younger patients. On the other hand, in the series by Prudencio-Ribera et al., although long-term survival was higher in the double-LTx group, no significant differences were found at one month between the two options [48]. In any case, the main causes of IHM are post-transplant complications. In our series, 50.9% of the patients with IPF and 49.8% of the patients without IPF had some complication. On the other hand, 25% of the patients with

IPF suffered acute rejection of the graft and 11% infections. We observed an increase over time in the rate of complications, mainly acute rejection. Precisely, in the literature, it has been described that this is the main cause of early post-transplant morbidity and mortality. To avoid it, it is important to make a correct selection of the donor and the recipient [53].

Our study has several limitations. The main one is that the data have been obtained from an administrative database, in which the pathologies and procedures are coded according to the ICD-10-CM. The validity of the RAE-CMBD in identifying LTx has not been assessed; however, studies conducted in the US, using the National Inpatient Sample, concluded that discharge databases are reliable and accurate for national epidemiological investigations [54]. Furthermore, our global results are very similar to those reported by the Spanish National Registry of Lung Transplantation [55]. Secondly, when collecting the data from an administrative database, there may be some incomplete cases, depending on the centre that entered the information. Third, only one post-transplant analysis was performed, not considering the patients who developed complications or died on the waiting list or after hospital discharge. Fourth, as it is a heterogeneous population group, with different pathologies, the level of severity prior to admission was not collected. Fifth, due to the study design, we cannot establish the causality in the associations found. Sixth, the lung allocation score has not been considered, which may influence the selection of candidate patients for transplantation and its success [56]. Finally, we unfortunately do not have data about the pandemic up to the year 2021; this would be relevant because vaccination coverage was still not optimal and there are no data about the Beta 1.1 SARS-CoV-2 variant, which was very aggressive.

Future works, including more detailed clinical and biological data and information on long term mortality after LTx, should be conducted in our country to improve the knowledge and management of patients with IPF.

5. Conclusions

In conclusion, patients with IPF account for almost a third of all lung transplants. The number of LTx increased over time in patients with and without IPF, but a marked reduction was observed from 2019 to 2020. The proportion of single LTx decreased significantly, while bilateral LTx increased significantly among both groups. Although the proportion of LTx complications increased significantly over time, the IHM did not change. IPF was not associated with IHM after LTx.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/healthcare11111534/s1>, Table S1: ICD-10 codes using in this investigation; Table S2: In hospital mortality according to study variables among patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) who underwent a lung transplantation in Spain from 2016 to 2020; Table S3: Characteristics and in hospital mortality according to study variables among patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) who underwent a lung transplantation in Spain in years 2019 versus year 2020.

Author Contributions: Conceptualization, B.L.-M.B., R.J.-G., A.L.-d.-A. and J.D.M.-D.; methodology J.J.Z.-L.; validation, D.C.-A.; data curation, J.L.D.-B.; Formal analysis, N.C.-C.; Funding: A.L.-d.-A. and R.J.-G.; Writing—original draft, B.L.-M.B., R.J.-G., A.L.-d.-A. and J.D.M.-D.; Writing—review and editing, J.J.Z.-L., D.C.-A., N.C.-C., J.L.D.-B. and N.P.-F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work has been supported by the Madrid Government (Comunidad de Madrid-Spain) under the Multiannual Agreement with Universidad Complutense de Madrid in the line Excellence Programme for university teaching staff, in the context of the V PRICIT (Regional Programme of Research and Technological Innovation) Number INV.AY.20.2021.1E126. Additionally, by Universidad Complutense de Madrid. GEPIECAP- Grupo de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Crónicas de Alta Prevalencia en España (970970).

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study because he anonymized database of the RAE-CMBD was provided to us by the Spanish Ministry of Health upon request, and after scientific and ethical evaluation of our study protocol.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because the Spanish law allows the inclusion of patient's information in administrative databases without written consent.

Data Availability Statement: According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health and Social Services, which provided access to the databases from the Spanish National Hospital Database (RAE-CMBD, Registro de Actividad de Atención Especializada. Conjunto Mínimo Básico de Datos, Registry of Specialized Health Care Activities. Minimum Basic Data Set), we cannot share the databases with any other investigator, and we have to destroy the databases once the investigation has concluded. Consequently, we cannot upload the databases to any public repository. However, any investigator can apply for access to the databases by filling out the questionnaire Available online: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBD.htm> (accessed on 22 March 2023). All other relevant data are included in the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Arcasoy, S.M.; Kotloff, R.M. Lung transplantation. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 1081–1091. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kapnadak, S.G.; Raghu, G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* **2021**, *30*, 210017. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Chambers, D.C.; Cherikh, W.S.; Harhay, M.O.; Hayes, D., Jr.; Hsich, E.; Khush, K.K.; Meiser, B.; Potena, L.; Rossano, J.W.; Toll, A.E.; et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J. Heart Lung Transplant.* **2019**, *38*, 1042–1055. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Chambers, D.C.; Zuckermann, A.; Cherikh, W.S.; Harhay, M.O.; Hayes, D., Jr.; Hsich, E.; Khush, K.K.; Potena, L.; Sadavarte, A.; Singh, T.P.; et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J. Heart Lung Transplant.* **2020**, *39*, 1016–1027. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Yusen, R.D.; Edwards, L.B.; Kucheryavaya, A.Y.; Benden, C.; Dipchand, A.I.; Dobbels, F.; Goldfarb, S.B.; Levvey, B.J.; Lund, L.H.; Meiser, B.; et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: Retransplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2014**, *33*, 1009–1024. [[CrossRef](#)]
6. Chambers, D.C.; Cherikh, W.S.; Goldfarb, S.B.; Hayes, D., Jr.; Kucheryavaya, A.Y.; Toll, A.E.; Khush, K.K.; Levvey, B.J.; Meiser, B.; Rossano, J.W.; et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2018**, *37*, 1169–1183. [[CrossRef](#)]
7. Valapour, M.; Lehr, C.J.; Skeans, M.A.; Smith, J.M.; Uccellini, K.; Goff, R.; Foutz, J.; Israni, A.K.; Snyder, J.J.; Kasiske, B.L. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Lung. *Am. J. Transplant.* **2020**, *20* (Suppl. S1), 427–508. [[CrossRef](#)]
8. Glass, D.S.; Grossfeld, D.; Renna, H.A.; Agarwala, P.; Spiegler, P.; DeLeon, J.; Reiss, A.B. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin. Respir. J.* **2022**, *16*, 84–96. [[CrossRef](#)]
9. Raghu, G.; Remy-Jardin, M.; Richeldi, L.; Thomson, C.C.; Inoue, Y.; Johkoh, T.; Kreuter, M.; Lynch, D.A.; Maher, T.M.; Martinez, F.J.; et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2022**, *205*, e18–e47. [[CrossRef](#)]
10. Somogyi, V.; Chaudhuri, N.; Torrisi, S.E.; Kahn, N.; Müller, V.; Kreuter, M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: What is next? *Eur. Respir. Rev.* **2019**, *28*, 190021. [[CrossRef](#)]
11. Hackman, K.L.; Bailey, M.J.; Snell, G.I.; Bach, L.A. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* **2014**, *14*, 438–445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Patti, M.G.; Vela, M.F.; Odell, D.D.; Richter, J.E.; Fisichella, P.M.; Vaezi, M.F. The intersection of GERD, aspiration, and lung transplantation. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* **2016**, *26*, 501–505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. George, P.M.; Patterson, C.M.; Reed, A.K.; Thillai, M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7*, 271–282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Balestro, E.; Cocconcelli, E.; Tinè, M.; Biondini, D.; Faccioli, E.; Saetta, M.; Rea, F. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Transplantation: When it is Feasible. *Medicina* **2019**, *55*, 702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Le Pavec, J.; Dauriat, G.; Gazengel, P.; Dolidon, S.; Hanna, A.; Feuillet, S.; Pradere, P.; Crutu, A.; Florea, V.; Boulate, D.; et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Med.* **2020**, *49*, 104026. [[CrossRef](#)]
16. Force, S.D.; Kilgo, P.; Neujahr, D.C.; Pelaez, A.; Pickens, A.; Fernandez, F.G.; Miller, D.L.; Lawrence, C. Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* **2011**, *91*, 244–249. [[CrossRef](#)]

17. Villavicencio, M.A.; Axtell, A.L.; Osho, A.; Astor, T.; Roy, N.; Melnitchouk, S.; D'Alessandro, D.; Tolis, G.; Raz, Y.; Neuringer, I.; et al. Single- versus Double-Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: Impact of Age and Pulmonary Hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* **2018**, *106*, 856–863. [CrossRef]
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 69/2015, de 6 de Febrero, por el que se Regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. (Spanish National Hospital Discharge Database). *BOE* **2015**, *35*, 10789–10809. Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf (accessed on 21 March 2023).
19. Sundararajan, V.; Henderson, T.; Perry, C.; Muggivan, A.; Quan, H.; Ghali, W.A. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J. Clin. Epidemiol.* **2004**, *57*, 1288–1294. [CrossRef]
20. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Solicitud de Extracción de datos—Extraction Request (Spanish National Hospital Discharge Database). Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDdocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf (accessed on 21 March 2023).
21. Hardman, G.; Sutcliffe, R.; Hogg, R.; Mumford, L.; Grocott, L.; Mead-Regan, S.J.; Nuttall, J.; Dunn, S.; Seeley, P.; Clark, S.; et al. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic and COVID-19 on lung transplantation in the UK: Lessons learned from the first wave. *Clin. Transplant.* **2021**, *35*, e14210. [CrossRef]
22. Michel, S.; Witt, C.; Gottlieb, J.; Aigner, C. Impact of COVID-19 on Lung Transplant Activity in Germany—A Cross-Sectional Survey. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2021**, *69*, 92–94. [CrossRef] [PubMed]
23. Picard, C.; Le Pavec, J.; Tissot, A. Impact of the COVID-19 pandemic and lung transplantation program in France. *Respir. Med. Res.* **2020**, *78*, 100758. [CrossRef]
24. King, T.E., Jr.; Bradford, W.Z.; Castro-Bernardini, S.; Fagan, E.A.; Glaspole, I.; Glassberg, M.K.; Gorina, E.; Hopkins, P.M.; Kardatzke, D.; Lancaster, L.; et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 2083–2092. [CrossRef] [PubMed]
25. Richeldi, L.; du Bois, R.M.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, K.K.; Costabel, U.; Cottin, V.; Flaherty, K.R.; Hansell, D.M.; Inoue, Y.; et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 2071–2082. [CrossRef] [PubMed]
26. Laporta Hernandez, R.; Aguilar Perez, M.; Lázaro Carrasco, M.T.; Ussetti Gil, P. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med. Sci.* **2018**, *6*, 68. [CrossRef]
27. Wei, D.; Gao, F.; Wu, B.; Zhou, M.; Zhang, J.; Yang, H.; Liu, D.; Fan, L.; Chen, J. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Respir. J.* **2019**, *13*, 376–383. [CrossRef] [PubMed]
28. Grossman, R.F.; Frost, A.; Zamel, N.; Patterson, G.A.; Cooper, J.D.; Myron, P.R.; Dear, C.L.; Maurer, J. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *322*, 727–733. [CrossRef]
29. Thabut, G.; Christie, J.D.; Ravaud, P.; Castier, Y.; Dauriat, G.; Jebrak, G.; Fournier, M.; Lesèche, G.; Porcher, R.; Mal, H. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *151*, 767–774. [CrossRef]
30. Schaffer, J.M.; Singh, S.K.; Reitz, B.A.; Zamanian, R.T.; Mallidi, H.R. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need. *JAMA* **2015**, *313*, 936–948. [CrossRef]
31. Amor, M.; Rosengarten, D.; Shintenberg, D.; Pertzov, B.; Shostak, Y.; Kramer, M. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Risk Factors and Outcome. *Isr. Med. Assoc. J.* **2020**, *22*, 741–746.
32. Li, D.; Liu, Y.; Wang, B. Single versus bilateral lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0233732. [CrossRef] [PubMed]
33. Spratt, J.R.; Tomic, R.; Brown, R.Z.; Rudser, K.; Loor, G.; Hertz, M.; Shumway, S.; Kelly, R.F. Single versus Bilateral Lung Transplantation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Lung Allocation Score Era. *J. Surg. Res.* **2019**, *234*, 84–95. [CrossRef] [PubMed]
34. Adegunsoye, A.; Streck, M.; Garrity, E.; Guzy, R.; Bag, R. Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient. *CHEST* **2017**, *152*, 150–160. [CrossRef] [PubMed]
35. Balestro, E.; Calabrese, F.; Turato, G.; Lunardi, F.; Bazzan, E.; Marulli, G.; Biondini, D.; Rossi, E.; Sanduzzi, A.; Rea, F.; et al. Immune Inflammation and Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0154516. [CrossRef] [PubMed]
36. Bosa, S.; Vosa, R.; Van Raemdonck, D.; Verledena, G. Survival in adult lung transplantation: Where are we in 2020? *Curr. Opin. Organ. Transplant.* **2020**, *25*, 268–273. [CrossRef]
37. Brouckaert, J.; Verleden, S.E.; Verbelen, T.; Coosemans, W.; Decaluwé, H.; De Leyn, P.; Depypere, L.; Nafteux, P.; Van Veer, H.; Meyns, B.; et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary pulmonary arterial hypertension: A 24-year single-center retrospective study. *Transpl. Int.* **2019**, *32*, 717–729. [CrossRef]
38. Diamond, J.M.; Lee, J.C.; Kawut, S.M.; Shah, R.J.; Localio, A.R.; Bellamy, S.L.; Lederer, D.J.; Cantu, E.; Kohl, B.A.; Lama, V.N.; et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *187*, 527–534. [CrossRef]

39. Hoetzenecker, K.; Benazzo, A.; Stork, T.; Sinn, K.; Schwarz, S.; Schweiger, T.; Klepetko, W.; Vienna Lung Transplant Group. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2020**, *160*, 320–327.e1. [[CrossRef](#)]
40. Snell, G.I.; Yusef, R.D.; Weill, D.; Strueber, M.; Garrity, E.; Reed, A.; Pelaez, A.; Whelan, T.P.; Perch, M.; Bag, R.; et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2017**, *36*, 1097–1103. [[CrossRef](#)]
41. Loor, G.; Mattar, A.; Schaheen, L.; Bremner, R. Surgical Complications of Lung Transplantation. *Thorac. Surg. Clin.* **2022**, *32*, 197–209. [[CrossRef](#)]
42. Aguilar-Guisado, M.; Givaldá, J.; Ussetti, P.; Ramos, A.; Morales, P.; Blanes, M.; Bou, G.; de la Torre-Cisneros, J.; Román, A.; Borro, J.M.; et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: A multicenter prospective study. *Am. J. Transplant.* **2007**, *7*, 1989–1996. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Zhou, J.; Huang, H.; Liu, S.; Yu, P.; Wan, Q. *Staphylococcus aureus* bacteremias following liver transplantation: A clinical analysis of 20 cases. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2015**, *11*, 933–937. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Yun, J.H.; Lee, S.O.; Jo, K.W.; Choi, S.H.; Lee, J.; Chae, E.J.; Do, K.H.; Choi, D.K.; Choi, I.C.; Hong, S.B.; et al. Infections after lung transplantation: Time of occurrence, sites, and microbiologic etiologies. *Korean J. Intern. Med.* **2015**, *30*, 506–514. [[CrossRef](#)]
45. Joean, O.; Welte, T.; Gottlieb, J. Chest Infections after Lung Transplantation. *Chest* **2022**, *161*, 937–948. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Bunsow, E.; Los-Arcos, I.; Martín-Gómez, M.T.; Bello, I.; Pont, T.; Berastegui, C.; Ferrer, R.; Nuvials, X.; Deu, M.; Peghin, M.; et al. Donor-derived bacterial infections in lung transplant recipients in the era of multidrug resistance. *J. Infect.* **2020**, *80*, 190–196. [[CrossRef](#)]
47. Chang, A.; Musk, M.; Lavender, M.; Wrobel, J.; Yaw, M.C.; Lawrence, S.; Chirayath, S.; Boan, P. Cytomegalovirus viremia in lung transplantation during and after prophylaxis. *Transpl. Infect. Dis.* **2019**, *21*, e13069. [[CrossRef](#)]
48. Prudencio-Ribera, V.C.; Corral-Blanco, M.; Jarrín-Estupiñán, M.E.; Alonso-Moralejo, R.; Pérez-González, V.; Martínez-Serna, I.; González-Serrano, M.; De Pablo-Gafas, A. Analysis of Intra-hospital Mortality in Patients with Lung Transplant Due to Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Transplant. Proc.* **2019**, *51*, 372–375. [[CrossRef](#)]
49. Arango Tomás, E.A.; Algar Algar, F.J.; Cerezo Madueno, F.; Salvatierra Valazquez, A. Evolution and risk factors for early mortality after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: An experience of 20 years. *Transplant. Proc.* **2015**, *47*, 2656.e8. [[CrossRef](#)]
50. Chambers, D.C.; Perch, M.; Zuckermann, A.; Cherikh, W.S.; Harhay, M.O.; Hayes, D., Jr.; Hsich, E.; Khush, K.K.; Potena, L.; Sadavarte, A.; et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report-2021; Focus on recipient characteristics. *J. Heart Lung Transplant.* **2021**, *40*, 1060–1072. [[CrossRef](#)]
51. Urlik, M.; Staćel, T.; Latos, M.; Antończyk, R.; Ferens, M.; Zawadzki, F.; Król, B.; Pasek, P.; Przybyłowski, P.; Zembala, M.; et al. Donor-related Risk Factors Associated with Increased Mortality after Lung Transplant. *Transplant. Proc.* **2020**, *52*, 2133–2137. [[CrossRef](#)]
52. Mosher, C.; Weber, J.; Frankel, C.; Neely, M.; Palmer, S. Risk factors for mortality in lung transplant recipients aged ≥ 65 years: A retrospective cohort study of 5,815 patients in the scientific registry of transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* **2021**, *40*, 42–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Lund, L.H.; Edwards, L.B.; Kucheryavaya, A.Y.; Benden, C.; Dipchand, A.I.; Goldfarb, S.; Levvey, B.J.; Meiser, B.; Rossano, J.W.; Yusef, R.D.; et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J. Heart Lung Transplant.* **2015**, *34*, 1244–1254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Fielding-Singh, V.; Grogan, T.R.; Neelankavil, J.P. Accuracy of administrative database estimates of national surgical volume: Solid organ transplantation in the National Inpatient Sample. *Clin. Transplant.* **2021**, *35*, e14441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Registro Español de Trasplante Pulmonar. Resultados 2001–2020. Available online: <http://www.ont.es/infesp/Documents/MEMORIA%20ANUAL%20RETP%202001-2020.pdf> (accessed on 19 May 2023).
56. Merlo, C.A.; Weiss, E.S.; Orens, J.B.; Borja, M.C.; Diener-West, M.; Conte, J.V.; Shah, A.S. Impact of U.S. Lung Allocation Score on survival after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2009**, *28*, 769–775. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

8.DISCUSION

8. DISCUSIÓN

En esta tesis se incluyen tres trabajos originales. Todos ellos son estudios observacionales y retrospectivos que aportan datos epidemiológicos sobre las hospitalizaciones en las enfermedades intersticiales en concreto en la FPI, en la sarcoidosis y en los pacientes sometidos a un trasplante de pulmón en España a lo largo del tiempo, describiendo las características de los mismos, las comorbilidades asociadas y la mortalidad intrahospitalaria (IHM). A continuación, se desarrolla la discusión de los tres artículos de forma conjunta y, posteriormente, de la metodología del proyecto, incidiendo en las principales fortalezas y limitaciones del trabajo.

8.1. DISCUSIÓN GLOBAL DE LOS PROYECTOS

En el período analizado en nuestro estudio, se objetiva un incremento en la incidencia de los pacientes ingresados con FPI siendo la misma, en varones, del 11,85 por cada 100.000 habitantes y en mujeres del 5,64 por cada 100.000 habitantes. Estos datos son similares a los de otras series internacionales previamente descritas. Así en Europa y América del Norte, la incidencia de FPI, se calcula que oscila entre 2,8 y 19 casos por cada 100.000 habitantes¹³⁻¹⁶. Nuestros resultados, son algo superiores a los descritos en otras series españolas en las que se ha estimado una incidencia de 4,6 a 7,9 por cada 100.000 habitantes^{17,18}.

En nuestro estudio, la prevalencia de FPI es hasta 2,74 veces mayor en hombres que en mujeres, al igual que en otras series publicadas^{21,116-117}. El predominio en varones está bien establecido en distintos estudios realizados a lo largo del tiempo, en los que se ha

detectado que hasta el 70% de los pacientes con FPI son varones¹¹⁸. Se desconoce la causa de este predominio, pero se cree que se debe probablemente a una mayor exposición a los factores de riesgo, como el humo del tabaco, las partículas de exposición u otras características específicas como las hormonas masculinas^{119,120}.

Al igual que en otras series, la edad media de los pacientes con FPI en nuestro estudio, fue de 65 años; esto es lógico ya que la prevalencia de la FPI aumenta con la edad²¹. No obstante, las mujeres con FPI, tuvieron una edad más avanzada que los hombres. Este dato difiere del de otras series como la de Raghu et al, en la que no se encontraron diferencias significativas¹²¹⁻¹²².

Al igual que, en la FPI, en nuestro estudio se observa también un aumento en el número de hospitalizaciones en pacientes con sarcoidosis, con 44195 hospitalizaciones en España entre los años 2001 y 2020, habiéndose multiplicado por 3 el total de ingresos en ambos sexos. La tendencia, entre 2001 a 2020 por cada 100.000 habitantes es de un incremento de un 4,02% en mujeres y de un 5,88% en hombres. Esta tendencia es similar a la registrada en otras series^{124,125}. Así, por ejemplo, en la serie de Alqalyoobi et al, el número de hospitalizaciones por cualquier causa en estos pacientes aumentó de 258,5 por cada 100.000 habitantes en 2007 a 705,7 pacientes por cada 100.000 en 2018¹³. Este aumento en el número de ingresos es mayor por cualquier otra patología que por la propia sarcoidosis¹²⁶. Entre las posibles explicaciones de este aumento de tendencia, se encuentran que los pacientes requieren más ingresos hospitalarios para la realización de procedimientos invasivos, además, la sarcoidosis en sí se asocia a un mayor número de comorbilidades, se tiene un mayor conocimiento de

la enfermedad y el uso del tratamiento inmunosupresor más elevado por lo que podría haber un mayor número de complicaciones de estos tratamientos^{127,128}.

La edad media de los pacientes ingresados con sarcoidosis fue menor que la de aquellos con FPI, siendo la media de 59,9 años, algo mayor que la edad de presentación de la enfermedad^{129,130}. Esta tendencia se ha perpetuado e incluso la edad media de ingreso ha ido aumentando a lo largo del tiempo en ambos sexos. El número de ingresos fue mayor en las mujeres, en comparación con los varones (56,3%). Sin embargo, se objetivó un cambio de tendencia, con una disminución en el número de ingresos a lo largo del tiempo en las mujeres, pasando de un 58,76% de mujeres ingresadas en el periodo 2001-2002 frente a un 52,85% en el periodo 2019-2020^{131,132}. Estos resultados son similares a los obtenidos en la serie de Fidler et al. en la que se analizaron las tendencias en la hospitalización de los pacientes con sarcoidosis en Ontario, Canadá, entre los años 1996 y 2015. Esto autores detectaron una disminución en el porcentaje de ingresos de las mujeres frente a los varones (un descenso del 85% frente al 72% en los varones) y en aquellos de menor edad (una caída del 91% en los pacientes entre los 26 y 35 años)¹³³. Este cambio de tendencia podría deberse, aunque los estudios son contradictorios, a que la prevalencia por sexos se va aproximando con la edad, hasta llegar a ser prácticamente similar en ambos sexos en la edad avanzada, detectándose además en este grupo de pacientes un incremento en el número de ingresos en los últimos años^{133,134}.

La sarcoidosis, es una enfermedad más prevalente en la raza negra y en las mujeres¹³⁵⁻¹³⁸. En nuestro estudio, aunque la tendencia observada es a disminuir el número de ingresos por cualquier causa en las mujeres con diagnóstico previo de sarcoidosis y

asemejarse el porcentaje al de los varones, se detecta un aumento en el de las mujeres cuyo motivo de ingreso es por la propia sarcoidosis, con un aumento, desde 36,23% en el período 2001-2004 a 50,05% durante el período 2017-2020.

El único tratamiento curativo de las enfermedades intersticiales en general y, en la FPI y la sarcoidosis en particular, es el trasplante pulmonar. En nuestro estudio, se analizaron 1.777 pacientes que recibieron trasplante de pulmón en España durante el periodo 2016-2020. De éstos, el 32,5% eran pacientes con FPI, observándose un incremento de pacientes trasplantados con dicha enfermedad a lo largo del tiempo, exceptuando el año 2020 en el que se produjo una marcada reducción, tanto en el grupo de pacientes con FPI como en aquellos sin FPI. Esta reducción se debió a la pandemia por SARS-CoV-2 que tuvo lugar en 2020, detectándose una situación similar en otras series. Así, en Inglaterra, el número de trasplantes en los primeros meses de pandemias fue de 4 al mes, mientras que en los meses de enero y febrero de 2020 fue de 12,5 en total¹³⁹; además el número de donantes disminuyó en un 48% a nivel mundial^{140,141}. Aunque los fármacos antifibróticos pirfenidona⁵¹ y nintedanib⁵² han demostrado una menor caída de la función pulmonar y una mejoría de la supervivencia, continua existiendo una progresión inexorable de la enfermedad hacia el desarrollo de fallo respiratorio, hipertensión pulmonar y muerte, por lo que en estadios avanzados de la enfermedad el único tratamiento que ha demostrado que mejora la calidad de vida y la supervivencia es el trasplante de pulmón^{12,142}. De hecho, la tendencia actual es de un incremento en el número de pacientes con FPI trasplantados como así ha sido reportado por la ISHLT, con un incremento de casi 4500 pacientes con FPI en las 2 últimas décadas⁸⁹. De acuerdo con los datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT), en España la FPI, es la principal indicación

de trasplante de pulmón, en 2017 supusieron el 36% de los pacientes incluidos en lista de espera y el 39% de los receptores tenían FPI¹⁴³

Las EPID son enfermedades con un comportamiento y pronóstico heterogéneo, en muchas ocasiones tienen manifestaciones sistémicas y suelen acompañarse de comorbilidades, que en el caso de la FPI empeoran el pronóstico y retrasan el diagnóstico. Su frecuencia, al igual que la propia enfermedad, aumenta a medida que se incrementa la edad. En el estudio de Farrand et al¹⁴⁴, el índice de Charlson en pacientes con FPI fue significativamente superior al compararlo con el grupo control ($3,2 \pm 2,5$; frente $2,0 \pm 2,2$). En nuestro estudio las comorbilidades fueron más frecuentes entre los hombres, siendo las más habituales la EPOC, la diabetes mellitus y el fallo cardiaco. Estos resultados difieren del registro nacional español de SEPAR, donde la principal comorbilidad asociada fue el reflujo gastroesofágico (12,8%), seguido del enfisema (12,1%), la enfermedad coronaria (8,6%) y la hipertensión arterial (6,2%)¹²⁴.

La comorbilidad más frecuente en nuestro análisis fue la EPOC. Esto podría deberse a que el tabaco es un factor de riesgo para desarrollar las dos entidades, pudiendo coexistir ambas en el síndrome combinado de fibrosis-enfisema, descrito por el profesor Cottin en el año 2005^{145,146}. La causa de esta asociación es desconocida y no queda completamente explicada por la asociación con el tabaco. En modelos animales, la proteína D del surfactante, el TNF- α , la inteleuquina-8 (IL-8) y la elastasa, han demostrado tener un potencial componente patogénico, aunque estos datos no se han confirmado a día de hoy en humanos¹⁴⁷. La prevalencia de la asociación de fibrosis y enfisema es desconocida y varía de unas series a otras. Así, la prevalencia en nuestra

serie fue del 27,9%, mientras que en la de Ryerson et al¹⁴⁸, en la que se analizaron 365 pacientes con FPI, fue del 8%, y en la de Otsuka et al¹⁴⁹, en la que se analizaron 831 pacientes a los que se les realizó resección por cáncer de pulmón, del 2,8%. No obstante, en la serie de Ye et al, en la que se realizó el seguimiento a 125 pacientes con FPI durante 48 meses, se detectó una prevalencia de fibroenfisema del 56%¹⁵⁰. Estas diferencias se deben probablemente a la distinta metodología utilizada en los estudios y a que en ocasiones no quedan claros los criterios para la definición de fibroenfisema, ni la cuantificación radiológica del mismo.

La diabetes mellitus fue la segunda comorbilidad más frecuente en nuestra serie tanto en hombres como mujeres. En el estudio de Enomoto et al¹⁵¹, la prevalencia de diabetes en paciente con FPI fue del 32%. En él se sugiere que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de FPI. Aunque se desconoce la causa, la hiperglucemia podría actuar directamente sobre el daño de las células alveolares o participando en la activación de otros mediadores proinflamatorios o profibróticos¹⁵².

En múltiples estudios se han demostrado una elevada prevalencia de patología cardiovascular en pacientes con FPI, mayor que en el resto de otras enfermedades intersticiales. En nuestra serie esta comorbilidad se encontró en el 20,55% de los hombres que tenían FPI y al 25,86% de las mujeres. En la serie de Hubbard et al¹⁵³ se analizó la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y tromboembólicas en una cohorte de 920 pacientes con FPI y 3593 controles, demostrándose un aumento del riesgo de enfermedad coronaria aguda y de trombosis venosa profunda en pacientes previamente diagnosticados de FPI. Nathan et al¹⁵⁴ describieron una prevalencia de síndrome coronario agudo del 68% en una serie de 73

pacientes con FPI a los que se realizó un cateterismo previo al trasplante. Se desconoce la causa de la asociación entre la FPI y los eventos cardiovasculares, aunque se ha sugerido que la hipoxemia severa que produce la enfermedad podría contribuir a que se desarrollaran estos eventos. Se desconoce también si esta asociación se debe a la FPI o a la edad de los pacientes y a su asociación a otros factores de riesgo como el tabaquismo o la diabetes. Lo que sí está claro es que la aparición de patología cardiovascular en los pacientes con FPI, dificulta el manejo de esta enfermedad y empeora su pronóstico¹⁴⁷.

La sarcoidosis al tratarse de una patología sistémica existe más riesgo de que se presenten comorbilidades, las cuales implican una mayor morbimortalidad y por tanto un mayor número de ingresos hospitalarios¹³⁴. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas con la sarcoidosis son las cardiovasculares, las respiratorias y el cáncer^{155,156}. En el caso de las mujeres, las comorbilidades más frecuentes en nuestro estudio fueron el asma, la obesidad, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia respiratoria por cualquier causa. En los hombres, las comorbilidades más frecuentes fueron la EPOC, la apnea obstructiva del sueño y la neumonía. Estas complicaciones respiratorias en la sarcoidosis, exceptuando el asma, se asociaron a una mayor mortalidad, siendo la mortalidad intrahospitalaria similar en ambos sexos y mayor en aquellos que presentaron fallo respiratorio grave y requirieron tratamiento con intubación orotraqueal (IOT) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Estas dos situaciones, junto con la edad avanzada, la neumonía y el tromboembolismo pulmonar (TEP), se asociaron a una mayor mortalidad. En los distintos estudios se han demostrado que los principales factores de riesgo de mortalidad en pacientes con sarcoidosis son los siguientes: hipertensión pulmonar, edad, extensión de la fibrosis y,

principalmente, la progresión de insuficiencia respiratoria, aunque la causa sea multifactorial^{126,157}. La edad avanzada en la sarcoidosis supone un peor pronóstico, con una mayor tasa de ingresos hospitalarios y un aumento de la mortalidad. Aunque es una enfermedad más prevalente en jóvenes, el registro ACCES identificó que el 30% de los pacientes eran mayores de 50 años y distintas series sugieren que podría haber un segundo pico de incidencia entre los 50 y los 65 años^{158,-160}. El incremento de la mortalidad en los pacientes de mayor edad podría estar justificado por el aumento de las comorbilidades en este grupo de pacientes. Además, estos enfermos suelen presentar más frecuentemente disnea, ansiedad, enfermedades obstructivas respiratorias, deterioro cognitivo u otros signos o síntomas que podrían confundir la sarcoidosis con otras enfermedades, dificultando así el diagnóstico y el manejo de la enfermedad en estos pacientes^{161,162}. La presencia de patologías respiratorias secundarias o asociadas a sarcoidosis, suponen un peor pronóstico. En nuestra serie, la prevalencia de TEP en los pacientes con sarcoidosis fue del 1,05% en los varones y del 1,12% en las mujeres, con una mortalidad del 8,91% en los hombres frente al 13,26% en las mujeres. En distintos estudios se han descrito una asociación entre el TEP y la sarcoidosis. Aunque el mecanismo patogénico de esta asociación es desconocido, se ha demostrado un aumento de la mortalidad^{134,163}. Al igual que en otras series, los pacientes que ingresaron con un fallo respiratorio agudo y requirieron VMNI o IOT tuvieron una mayor mortalidad, sin diferencias entre sexos. En un estudio previo, los enfermos que ingresaron por fallo respiratorio agudo tuvieron una mortalidad 13 veces mayor, llegando a 26 en aquellos que necesitaron ventilación mecánica no invasiva o intubación orotraqueal.

Las comorbilidades no solo aparecen en la FPI o en la sarcoidosis si no que pueden asociarse a cualquier EPID, son especialmente frecuentes en las fases avanzadas de la enfermedad, pudiendo ser tanto respiratorias como no respiratorias, afectan a la calidad de vida del paciente y empeoran el pronóstico de la enfermedad. Además, en aquellos pacientes que puedan ser candidatos a trasplante de pulmón, podrían interferir en el pronóstico del mismo^{164,165}. En nuestra serie, el número de comorbilidades fue similar en los pacientes trasplantados con FPI y sin FPI, y aumentaron a lo largo del tiempo, siendo la hipertensión pulmonar la más frecuente en el grupo con FPI. La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con FPI es muy variable, oscilando entre el 3% y el 86%¹⁶⁵. En nuestra serie, se encontró esta complicación en el 23,39% de los pacientes con FPI y en el 21,26% de los que no tenían FPI. Debido a la elevada frecuencia de hipertensión pulmonar, es importante realizar una correcta evaluación de la presión de la arteria pulmonar y de la función del ventrículo derecho en todos los pacientes que vayan a someterse a un trasplante de pulmón, ya que el incremento de dicha presión se relaciona con un aumento de la disfunción del injerto y de la mortalidad postoperatoria¹⁶⁶. En nuestra serie, la asociación FPI e hipertensión pulmonar supuso un incremento en la mortalidad frente al grupo sin hipertensión pulmonar (20,9% frente al 9,11%). Esto es debido a que la hipertensión pulmonar es una de las principales causas de mortalidad peri quirúrgica y de menor supervivencia al año. A pesar de todo, en los últimos años, la mejoría de la técnica quirúrgica, un mejor manejo del rechazo agudo y el uso de ECMO han contribuido a mejorar la supervivencia en estos pacientes^{167,168}. Sin embargo, aunque el uso de ECMO está cada vez más extendido, como hemos observado en nuestra serie, los resultados en las distintas series son contradictorios y no concluyentes. Así,

hay autores que han asociado su uso con una mayor tasa de complicaciones¹⁶⁹, mientras que otros han reportado una tasa más baja de rechazo en los pacientes tratados con ECMO durante la cirugía¹⁷⁰. En cualquier caso, el desarrollo de rechazo agudo podría estar relacionado con el uso de hemoderivados durante la cirugía, la fracción de oxígeno requerida y la técnica de clampaje^{171,172}.

Otras complicaciones de nuestra serie, que se han visto multiplicadas por 4 desde el año 2016 hasta el 2020, son las infecciones (3,13% frente 12,4%), más concretamente la neumonía, que ocurrió en el 6,11% de los pacientes con FPI en el año 2016, frente al 8,14% en 2020, siendo los patógenos más frecuentes en ambos grupos *Staphylococcus aureus* (11,62%) y *Pseudomonas aeruginosa* (8,55%). Precisamente, las infecciones son una de las principales complicaciones postrasplante, habiéndose descrito como la segunda causa de muerte. De éstas, las más frecuentes son las infecciones respiratorias, siendo las más habituales las bacterianas, en forma de neumonía, en el primer mes postrasplante., En la serie española de Aguilar et al, las neumonías bacterianas a las 4 semanas del trasplante ocurrieron hasta en el 44% de los pacientes¹⁷³. En nuestra serie, al igual que en otras estudiadas, el patógeno más frecuentemente encontrado en los trasplantes de órgano sólido fue el *Staphylococcus aureus*^{171,174}. Las infecciones por microorganismos multiresistentes suelen ser menos frecuentes y se relacionan con la colonización previa tanto del donante como del receptor^{175,176}. En este sentido, Bunsow et al analizaron la prevalencia de bacterias multirresistentes en 268 pulmones de donantes para valorar su transmisión al receptor. Del 56,8% detectadas en el donante, solo un 4,9% se desarrollaron en el receptor; de éstos, sólo un paciente tuvo neumonía¹⁷⁷. En la actualidad, las infecciones por citomegalovirus han disminuido en frecuencia gracias al uso de profilaxis específica¹⁷⁸.

Las EPID son enfermedades de mal pronóstico, con una mortalidad intrahospitalaria elevada. En nuestra serie se detecta un descenso en la mortalidad intrahospitalaria desde el 2016 al 2019, en pacientes con FPI, con una mortalidad del 17,98% en hombres y del 14,12% en mujeres cuando la FPI corresponde al primer diagnóstico, frente al 15,69% y 13,33%, respectivamente, cuando la enfermedad se codifica como diagnóstico secundario.

El uso de fármacos antifibróticos ha contribuido a mejorar el pronóstico de la enfermedad, con un aumento del tiempo libre de progresión de la FPI y una tendencia a la disminución de la mortalidad, aunque los estudios han mostrado resultados contradictorios. Así por ejemplo en la serie americana de Jeganathan et al¹⁷⁹ en la que se analizaron los pacientes con FPI desde el año 2004 al 2017 se observó una disminución de la mortalidad ajustada por la edad y el sexo de un 4,1% en los varones (de 75,4 /100.0000 habitantes en el año 2004 a 72,4/1000000 habitantes en 2017) y del 13,4% en las mujeres (46,3/10000000 habitantes en 2004 a 40,1/1000000 habitantes en 2017), siendo la principal causa de muerte la evolución de la propia enfermedad. El único grupo de edad en el que se detectó un incremento de mortalidad fue en el de mayores de 85 años. Esta tendencia podría deberse al tratamiento antifibrótico, al mejor conocimiento y manejo de la enfermedad y a la disminución del consumo de tabaco. Sin embargo, esta serie se contradice con otras más antiguas como la de Olson et al¹⁸⁰ en la que la mortalidad aumentaba entre los años 1992-2003, o más recientemente en una serie americana que recoge pacientes desde el año 2000 al 2017, en la que la mortalidad continúa aumentando con independencia de la edad y el sexo, siendo mayor en varones, ancianos y en los sujetos indios¹⁸¹.

Las principales causas de mortalidad en nuestra serie fueron la edad avanzada, la neumonía y el cáncer. En la FPI, el pronóstico empeora al aumentar la edad. Existen distintas explicaciones para justificar este hallazgo. Podría deberse a que, en personas de edad avanzada, la enfermedad es más agresiva debido a la menor capacidad de respuesta del organismo, el retardo diagnóstico es más frecuente debido a la inespecificidad de la clínica y a que es más frecuente adoptar una actitud conservadora, realizándose un número menor de pruebas diagnósticas. Además, las personas de más edad suelen presentar un mayor número de comorbilidades, las cuáles por sí solas empeoran el pronóstico de la enfermedad. A esto se une una peor tolerancia al tratamiento antifibrótico en este colectivo, con un mayor número de efectos secundarios¹⁸².

Otra de las causas de mortalidad fue la presencia de cáncer de pulmón. En distintos estudios han descrito un aumento de la incidencia de cáncer en pacientes con FPI, aunque hoy en día se desconoce su prevalencia exacta. Ozawa et al¹⁸³ analizaron una serie de 103 pacientes con FPI, de los que el 20,4% desarrollaron cáncer de pulmón durante el seguimiento de la enfermedad a lo largo de 10 años. En la serie de Tomasetti et al¹⁸⁴, se demostró una peor supervivencia en pacientes con FPI que desarrollaban cáncer de pulmón, aunque la mortalidad en esta serie se debió fundamentalmente a la progresión del cáncer de pulmón y no de la FPI¹⁸².

La diabetes supuso un factor protector de mortalidad. Sin embargo, en otras series, como la de Hyldgaard et al¹⁸⁵, los pacientes con FPI y diabetes tuvieron una menor supervivencia. Este aumento de la mortalidad no se relacionó con el uso de antidiabéticos o de corticoides intravenosos, siendo peor el pronóstico en aquellos pacientes en los que el diagnóstico de diabetes fue previo al de la FPI.

En el caso de los pacientes con sarcoidosis analizados en España durante el periodo 2001-2020, ocurre lo contrario a la FPI. Cuando se comparan los periodos temporales, se detecta una mortalidad intrahospitalaria del 2,96% en mujeres y del 2,19% en varones en 2003, frente al 6,02% y 5,91% respectivamente en 2020. Esta tendencia podría justificarse, aparte de por los factores de riesgo que empeoran el pronóstico anteriormente analizado (insuficiencia respiratoria grave, edad avanzada, TEP), porque en el año 2020 tuvo lugar la pandemia producida por el Coronavirus, que ha demostrado ser un factor independiente de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con sarcoidosis. Así, en nuestro estudio se detectó esta infección en el 2,18% de los varones y el 2,3% de las mujeres, con una mortalidad global en ambos sexos del 15,48%. En las series publicadas sobre COVID-19 y sarcoidosis, se ha demostrado que el riesgo de presentar una forma grave de la enfermedad es similar al de otras enfermedades inmunomediadas, siendo los pacientes de mayor riesgo aquellos con tratamiento inmunosupresor, con más comorbilidades asociadas, los de mayor edad y los que se encuentran en situación de insuficiencia respiratoria previa o tienen una peor función pulmonar. Sin embargo, el fenotipo de sarcoidosis o el órgano afectado, no parece que pudiese influir en esta relación¹⁸⁶⁻¹⁸⁹.

En los pacientes trasplantados, sin embargo, no se detectó un aumento de la IHM en ninguno de los dos grupos analizados a lo largo del tiempo. La IHM de los pacientes con FPI fue del 12,71% en aquellos con trasplante unipulmonar frente al 10,99% en aquellos con trasplante bipulmonar. Estos resultados de mortalidad son similares a los descritos en la serie española de Prudencio-Ribera, que fueron del 13,4% en el grupo de pacientes con EPID, siendo la FPI la patología más frecuente (79,6% de los pacientes)¹⁹⁰. Cabe destacar el incremento de la IHM en el año 2020 en ambos grupos de pacientes, posiblemente debido a la pandemia por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió en otras series¹⁴⁰. Por otra parte, la IHM en nuestra serie fue mayor en los pacientes con trasplante unipulmonar, en las mujeres y en aquellos con mayor comorbilidad, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. La ISHLT refleja que los principales factores de riesgo de aumento de mortalidad a corto plazo son el trasplante unipulmonar, la propia FPI y el sexo masculino¹⁹¹. En la serie de Urlik, la IHM fue superior en los pacientes que recibieron trasplante unipulmonar y en aquellos en los que el donante fue de mayor edad¹⁹²; y en la de Mosher, los pacientes de mayor edad y más comorbilidad fueron los que tuvieron una mayor IHM¹⁹³.

La mortalidad precoz intrahospitalaria en el trasplante unipulmonar ha mostrado resultados contradictorios, con un aumento de esta en las series de Arango et al ¹⁹⁴y Force et al¹⁹⁵, quienes lo consideran como un factor independiente, estableciendo una recomendación de trasplante bipulmonar en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, en la serie de Prudencio-Ribera et al, aunque la supervivencia fue mayor a largo plazo

en el grupo de trasplantes bipulmonares, no se encontraron diferencias significativas al mes entre las dos opciones¹⁹⁰. En cualquier caso, la principal causa de IHM son las complicaciones postrasplantes. En nuestra serie, el 50,96% de los pacientes con FPI y el 49,83% de los que no tenían esta enfermedad tuvieron alguna complicación. Por otra parte, el 25% de los pacientes con FPI sufrieron rechazo agudo del injerto y el 11% infecciones. Nosotros observamos un aumento de la tasa de complicaciones, principalmente rechazo agudo, a lo largo del tiempo. Precisamente, se ha descrito en la literatura que ésta es la principal causa de morbimortalidad precoz postrasplante. Para evitarla, es importante realizar una correcta selección del donante y del receptor¹⁹⁶.

8.2. DISCUSIÓN GLOBAL DEL MÉTODO

A la hora de interpretar nuestro trabajo, debemos tener en cuenta una serie de limitaciones, pero también de fortalezas inherentes al método de estudio utilizado.

Los 3 trabajos son estudios observacionales, y recogen datos utilizando la información procedente del Conjunto Mínimo de Datos (CMBD). Se trata de una base de datos clínico-administrativa que deben cumplimentar las unidades de codificación de los hospitales del Sistema Nacional de Salud Español a partir de la información reflejada en el informe de alta hospitalaria¹¹⁶.

A raíz de la ley de sanidad 14/2002 del 14 de noviembre, en la que se regula la autonomía del paciente, sus derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en el artículo 15 se refleja el contenido mínimo de la historia clínica de cada paciente¹⁹⁸. Con la aparición de la historia electrónica en cada Comunidad Autónoma, se comienza a elaborar el CMBD como un instrumento

consensuado en España para recoger de manera estandarizada la información clínica esencial que permita mejorar y agilizar la asistencia de los pacientes, el trabajo de los profesionales sanitarios y garantizar el mismo grado de calidad en los documentos de salud de todos los ciudadanos a lo largo del territorio nacional¹¹⁶. Entre los datos mínimos que recoge, cabe destacar las variables sociodemográficas, como la edad y el sexo, la comorbilidad medida por el índice de Charlson, el diagnóstico principal y los secundarios, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo, la estancia media, el destino al alta o el reingreso en los siguientes 30 días¹⁹⁹. A cada diagnóstico se le asigna un grupo relacionado con el diagnóstico (GRD), que se establece en base a la codificación internacional de enfermedades (CIE). Desde el año 2016 se utiliza la clasificación ICD-10-CM (Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión, modificación clínica)¹⁹⁹, utilizada tanto a nivel europeo como en Estados Unidos, lo que permite realizar estudios y análisis comparativos de las distintas poblaciones.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que, al tratarse de una base de datos de obligatorio cumplimiento, recoge casi el 100% de los datos hospitalarios, lo que permite un tamaño muestral muy grande que le confiere gran potencial y solvencia estadística. Este gran número de pacientes no solo es una buena herramienta de gestión, si no que permite establecer preguntas y análisis de relevancia científica. Al recoger los datos de manera anual, permite conocer las tendencias y la evolución de las distintas enfermedades a lo largo del tiempo.

Aporta además un mayor conocimiento del paciente pluripatológico, ya que también se registran las comorbilidades y motivos de ingreso hospitalario. Al ser una

herramienta de gestión permite conocer las distintas pruebas complementarias realizadas, la estancia media y la IHM de cada centro hospitalario en las distintas Comunidades Autónomas.

Tiene una serie de limitaciones y es que, al ser una base de datos administrativa, en la que se codifican las patologías, se desconoce quien realizó el diagnóstico de las EPID, si se realizó por un neumólogo o cualquier otro especialista, si se realizaron las pruebas correctamente y si se llevó a cabo el diagnóstico de forma multidisciplinar; este último punto cobraría especial relevancia en el diagnóstico de la FPI, el cual requiere una confirmación en la discusión multidisciplinar, para excluir otras enfermedades posibles, pudiendo llevar a un sobrediagnóstico de la enfermedad. Lo mismo ocurre en el análisis del trasplante pulmonar, ya que en el CMBD no se tiene en cuenta ni se recoge el Lung Allocation Score (LAS), que puede influir en la selección de los pacientes candidatos al trasplante y en el éxito del mismo²⁰⁰. Por otro lado, se trata de una población heterogénea, en la que no se recoge el nivel de gravedad previo al ingreso.

Podría haber algunos valores incompletos dependiendo de cada centro que recoja la información, además, solo permite recoger 15 variables, por lo que aquellos pacientes muy pluripatológicos quedarían infradiagnosticados o con un nivel de complejidad menor.

Por último, permite conocer la estancia media y la mortalidad intrahospitalaria, pero desconocemos la mortalidad postingreso, la cuál es muy relevante en aquellos pacientes que ingresen por una exacerbación de EPID, ya que la mortalidad a los 90 días es del 50%¹⁰⁴ y en el caso del trasplante la mortalidad es mayor a los 30 días del

mismo, principalmente debido al rechazo agudo o a las infecciones, sobre todo por citomegalovirus¹⁹⁴.

9.CONCLUSIÓN

9. CONCLUSIÓN

1. En nuestro estudio se detecta un aumento en la incidencia de pacientes ingresados con FPI, principalmente en varones y en mayores de 65 años. Lo mismo ocurre en los pacientes con sarcoidosis, en los que se ha triplicado el número de ingresos a lo largo del período analizado, aunque en este caso son más frecuentes entre las mujeres
2. En el período de tiempo analizado, se objetiva un aumento de los pacientes trasplantados con EPID, siendo la más prevalente la FPI, en un 32,5% de los casos.
3. Las comorbilidades retrasan el diagnóstico y empeoran el pronóstico de las EPID, siendo las más habituales en la FPI la diabetes, la EPOC y la patología cardiovascular. Éstas dos últimas, junto con el cáncer, son las comorbilidades más frecuentemente detectadas en pacientes con sarcoidosis.
4. La hipertensión pulmonar es la comorbilidad más frecuente entre los pacientes trasplantados por EPID, detectándose principalmente en los pacientes con FPI. Su presencia supone además un aumento de la mortalidad
5. Las infecciones en los pacientes trasplantados aumentaron hasta 4 veces a lo largo del período de tiempo analizando, siendo las más habituales las neumonías por *Staphilococcus Aureus*, seguidas de las provocadas por la *Pseudomonas Aeruginosa*.

6. Durante el período 2016-2019, se detecta una disminución en la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con FPI, al igual que ocurre en los enfermos trasplantados. Sin embargo, a lo largo del año 2020, se detecta un incremento en esta mortalidad y también en los pacientes con sarcoidosis, debido a la infección por SARS-CoV-2.

7. Las principales causas de mortalidad intrahospitalaria en la FPI son la edad avanzada, el cáncer y la neumonía. En la sarcoidosis, son la hipertensión pulmonar, la insuficiencia respiratoria y las infecciones. Estas últimas constituyen a su vez la principal causa de mortalidad en los pacientes trasplantados, junto con el rechazo agudo, que continúa siendo frecuente a pesar de las nuevas técnicas y tratamientos establecidos.

10.BIBLIOGRAFIA

10. BIBLIOGRAFIA

1. Buhl L. Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht: zwei Briefe an einen Freund. Oldenbourg: Bayrische Staatsbibliothek München; 1873. Tomado de Solomon J, Brown K. Interstitial Lung Disease: 150 Years of Progress. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2): xiii-xv. doi: 10.1016/j.iac.2023.03.001.
2. Solomon J, Brown K. Interstitial Lung Disease: 150 Years of Progress. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2): xiii-xv. doi: 10.1016/j.iac.2023.03.001.
3. Rindfleisch G. Ueber cirrhosis cystica pulmonum. *Zentralbl Pathol* 1897; 8:864–5. Tomado de Solomon J, Brown K. Interstitial Lung Disease: 150 Years of Progress. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2): xiii-xv. doi: 10.1016/j.iac.2023.03.001.
4. Von Hansemann D. Die Lymphangitis reticularis der Lungen als selbständige Erkrankung. *Vilrhows Arch [Pathol Anat]* 1912; 220:311–21. . Interstitial Lung Disease: 150 Years of Progress. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2): xiii-xv. doi: 10.1016/j.iac.2023.03.001.
5. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51:154–63. Interstitial Lung Disease: 150 Years of Progress. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2): xiii-xv. doi: 10.1016/j.iac.2023.03.001.
6. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias, frontiers of pulmonary radiology. New York: Grune and Stratton; 1969. Interstitial Lung Disease: 150 Years of Progress. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2): xiii-xv. doi: 10.1016/j.iac.2023.03.001.
7. King T, Costabel U, Cordier JF, DoPico G, Du Bois R, Lynch D, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2): 646–664 doi: 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
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. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.

9. Traveis W, Costabel U, Hansell D, King T, Lynch A, Nicholson A, 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* Vol 188, Iss. 6, pp 733–748, Sep 15, 2013. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
10. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher T. Interstitial Lung Diseases. *Lancet* 2022; 400: 769–86. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Ryerson C, Lederer D, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
12. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson C, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
13. Ley B, Urbania T, Husson G, Vittinghoff E, Brush D, Eisner M, et al. Code-based diagnostic algorithms for idiopathic pulmonary fibrosis. Case validation and improvement. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 880–887. doi: 10.1513/AnnalsATS.201610-764OC.
14. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick C, Lasky J, Lederer D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States automated claims. Incidence, prevalence, and algorithm validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1200–1207. doi: 10.1164/rccm.201504-0818OC.
15. 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. doi: 10.1183/09031936.00185114.
16. Raghu G, Weycker D, Edelsber J, Dradford W, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:810-816. doi: 10.1164/rccm.200602-163OC.
17. Ancochea J, Xaubet A, Bollo E, Fernández E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch. Bronconeumol* 2013, 49(8):343-353. Doi: 10.1016/j.arbres.2013.03.011.
18. Ketih C Meyer. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med*. 2017 May;11(5):343-359. doi: 10.1080/17476348.2017.131234.

19. British Lung Foundation. Idiopathic pulmonary fibrosis. 2016. <https://www.blf.org.uk/sites/default/files/4.%20IPFpdf> Date last updated: September 2016. Date last accessed: January 2018.
20. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011; 66:462-467. doi: 10.1136/thx.2010.148031.
21. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J* 2016; 48: 187–195. doi: 10.1183/13993003.01504-2015.
22. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology* 2016; 21: 259–68. doi: 10.1111/resp.12674.
23. Joy G, Arbiv O, Wong C, Lok S, Adderley N, Dobosz K, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 220210 doi: 10.1183/16000617.0210-2022.
24. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach S, Crowson C, Ryu J, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1583–1591. doi: 10.1002/art.27405.
25. Fidler L, Balter M, Fisher J, To T, Stanbrook M, Gershon A. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: a cohort study. *Eur Respir J*. 2019 Oct 24;54(4):1900444. doi: 10.1183/13993003.00444-2019.
26. Arkema E, Cozier Y. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Sep;26(5):527-534. doi: 10.1097/MCP.0000000000000715.
27. Park JE, Kim YS, Kang MJ., Kim CJ., Han CH, Lee SM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: A nationwide population-based study. *Respir Med*. 2018 Nov; 144S:S28-S34. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.028.
28. Hena K. Sarcoidosis Epidemiology: Race Matters. *Front Immunol*. 2020 Sep 15; 11:537382. doi: 10.3389/fimmu.2020.53.

29. Wells A, Denton C. Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Dec;10(12):728-39. doi: 10.1038/nrrheum.2014.149.
30. Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med*. 2020 Nov; 173:106161. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106161
31. Bagnato G, Harrari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2015 Mar;24(135):102-14. doi: 10.1183/09059180.00003214.
32. Wollin L, Distler J, Redente E, Riches D, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900161 doi.org/10.1183/13993003.00161-2019.
33. Hewson T, McKeever TM, Gibson JE, Navaratnam V, Hubbard RB, Hutchinson JP. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018; 73: 683–85 doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210177.
34. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTSIPF registry. *Eur Respir J* 2015; 46: 186–96. doi: 10.1183/09031936.00217614.
35. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham C, Morgenthau A, Patterson K, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(8): e26–51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
36. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013;143(3):814–24. doi: 10.1378/chest.12-0741.
37. Belperio J, Shaikh F, Abtin F, Fishbein M, Weigt S, Saggarr R et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis A Review. *JAMA*. 2022;327(9):856-867. doi:10.1001/jama.2022.1570
38. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson C, Myers J, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69.doi:10.1164/rccm.202005-2032S.

39. Sverzellati N, Lynch D, Hansell D, Johkoh T, King TE, Travis W. American thoracic Society European thoracic Society Classification of the idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics*. 2015 Nov-Dec;35(7):1849-71. doi: 10.1148/rg.2015140334.
40. Lynch D, Swerzellati N, Travis W, Brown K, Colby T, Galvin J, et al. Diagnostic criteria for idiopathic fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2):138-153. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
41. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, Trazelaar HD, Colby TV. UIP Diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT Patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200 (5): W458-67. doi: 10.2214/AJR.12.9437.
42. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL et al. CT scan findings of probable Usual Interstitial Pneumonitis have a high predictive value for histologic Usual interstitial Pneumonitis. *Chest* 2015; 147(2):450-59. doi: 10.1378/chest.14-0976.
43. Fernández Pérez E, Travis W, Lynch D, Brown K, Johansson K, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Aug;160(2): e97-e156. doi: 10.1016/j.chest.2021.03.066.
44. Berend N. Respiratory disease and respiratory physiology: Putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirology* (2014) 19, 952–959 doi: 10.1111/resp.12348.
45. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable Usual Interstitial Pneumonitis have a high predictive value for histologic Usual interstitial Pneumonitis. *Chest* 2015; 147(2):450-59. doi: 10.1378/chest.14-0976.
46. Cooper W, Mahar A, Myers J, Grainge C, Corte T, Williamson J, et al. Cryobiopsy for Identification of Usual Interstitial Pneumonia and Other Interstitial Lung Disease Features: Further Lessons from COLDICE, a Prospective Multi-Center Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Dec 7. doi: 10.1164/rccm.202009-3688OC.
47. Tomassetti S, Wells A, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the Multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am j Respir Crit Care Med* 2016;193 (7): 745-752 doi: 10.1164/rccm.201504-0711OC.

48. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturverdi A, Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: A retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med* 2016; 5 (8),66: 2-9. doi: 10.3390/jcm5080066.
49. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170 (8): 904-910. doi: 10.1164/rccm.200402-147OC.
50. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968–77. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
51. 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;370(22):2083–92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
52. 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(22):2071–82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
53. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson C, Valeyre D, Grutters D, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 197, Iss 3, pp 356–363, Feb 1, 2018. DOI: 10.1164/rccm.201706-1301OC.
54. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–28. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
55. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, Chen D, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 2016; 43:1672–9; doi:10.3899/jrheum.151322.
56. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive Fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381(18):1718–27. doi:10.1056/NEJMoa190868.

57. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
58. Guenther A, Prasse A, Kreuter M, Neuser P, Rabe K, Bonella F, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF). *BMC Pulm Med*. 2017 Sep 6;17(1):122. doi: 10.1186/s12890-017-0462-y.
59. Fernández Pérez E, Swigris J, Forssén A, Tourin O, Solomon J, Huie T, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013 Nov;144(5):1644-1651. doi: 10.1378/chest.12-2685.
60. Kokkarinen J, Tukiainen H O, Terho E O. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan;145(1):3-5. doi: 10.1164/ajrccm/145.1.3.
61. Fiddler C, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—A single-centre experience. *Clin Respir J*. 2019; 13:791–794. DOI: 10.1111/crj.13086.
62. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study *Respiratory Medicine* 172 (2020) 106146 doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106146
63. Tashkin D, Elashoff R, Clements P, Goldin J, Roth M, Furst D, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120.
64. Tashkin D, Roth M, Clements P, Furst D, Khanna D, Kleerup E. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–19 doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
65. Maher T, Tudor V, Saunders P, Gibbons M, Fletcher S, Denton C et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double

- blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 45–54 doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00359.
66. Narváez J, Díaz del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. Article SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Nov;18(9):501-512. doi: 10.1016/j.reumae.2022.03.004.
 67. Narvaez J, Robles-Perez A, Molina-Molina M, Vicens-Zygmuntb V, Luburichc P, Yañeza A, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 50 (2020) 902910. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.008.
 68. Fernandez-Diaz C, Castañeda S, Melero-González R, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology* 2020;59:3906-3916 doi:10.1093/rheumatology/keaa621.
 69. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28(3):627–36. doi: 10.1183/09031936.06.00105805.
 70. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29(3):379–90, vii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.014.
 71. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* 2010; 104(5):717–23. doi: 10.1016/j.rmed.2009.12.009.
 72. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. *Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol (Oxford)* 2003; 42(10):1189–96. doi: 10.1093/rheumatology/keg323
 73. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17(1):60–6.
 74. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155(8):846–51. doi: 10.1001/archinte.155.8.846.
 75. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary

- involvement. *Am J Respir Crit Care Med* (2006) 174(7):795–802. doi: 10.1164/rccm.200603-4020.
76. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* (2008) 31(6):1189–96. doi: 10.1183/09031936.00051907.
77. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer L, Leonard C, Barnett E. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):269-70. doi: 10.1183/09031936.00007712.
78. Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, Sestini P, Soteriou H, Mahere T M, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2011 Oct;38(4):987-90. doi: 10.1183/09031936.00190710.
79. Lim R, Humphreys C, Morisset J, Holland A, Johansson H, O2 Delphi Collaborators. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J*. 2019 Aug 8;54(2):1900421. doi: 10.1183/13993003.00421-2019.
80. Visca D, Mori L, Tsipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018 Oct;6(10):759-770. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30289-3.
81. Jacobs S, Krishnan J, Lederer D, Ghazipura M, Hossain T, Tan A-Y, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 202, Iss 10, pp e121–e141, Nov 15, 2020, doi 10.1164/rccm.202009-3608ST.
82. Wytrychowski K, Hans-Wytrychowska A, Piesiak P, Pulsakowska M, 4 Rożek-Piechura K. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(2):257–264. doi:10.17219/acem/115238.
83. Huppmann P, Szczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schönheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013 Aug;42(2):444-53. doi: 10.1183/09031936.00081512.
84. Dowman L, Hill C, May A, Holland A. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Reviews* 2021, Issue 2. Art. No.: CD006322. DOI: 10.1002/14651858.CD006322.pub.

85. Siddhartha G. Kaonadak, Ganesh Raghu. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur.Respir Rev* 2021; 30:210017. DOI: 10.1183/16000617.0017-2021.
86. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes Jr, Hsich E, Khush K, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1042–1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001.
87. Chambers DC, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay M, Hayes, D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report – 2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 1016–1027. doi: 10.1016/j.healun.2020.07.009.
88. Yusen R, Edwards L, Kucheryavaya A, Benden C, Dipchand A, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-first adult lung and heart-lung transplant report—2014; focus theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33:1009-1024. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.004.
89. Chambers D, Cherikh W, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya A, Toll E, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: Multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37: 1169-1183. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.020.
90. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith J, Uccellini K, Goff R, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: lung. *Am J Transplant* 2020; 20: Suppl. s1, 427–508. doi: 10.1111/ajt.15677.
91. Glass D, Grossfeld D, Renna H, Agarwala P, Spiegler P, De Leon J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J*. 2022; 16:84–96. doi: 10.1111/crj.13466.
92. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: What is next? *Eur Respir Rev*. 2019; 28:190021.doi:10.1183/16000617.0021-2019.

93. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2014; 14:438-445. doi: 10.1111/ajt.12561.
94. Patti MG, Vela MF, Odell DD, Richter JE, Fisichella PM, Vaezi MF. The intersection of GERD, aspiration, and lung transplantation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016;26: 501-505. doi: 10.1089/lap.2016.0170.
95. Mannem H, Aversa M, Keller T, Kapnadak S. The Lung Transplant Candidate, Indications Timing, and Selection Criteria. *Clin Chest Med* 44 (2023) 15–doi.org/10.1016/j.ccm.2022.10.001.
96. Le Pavec J, Dauriat G, Gazengel P, Dolidon S, Hanna A, Feuillet S, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Med*. 2020; 49:104026. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104026.
97. Villavicencio MA, Axtell AL, Osho A, Astor T, Roy N, Melnitchouket S, et al. Single- versus double-lung transplantation in pulmonary fibrosis: Impact of age and pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2018;106: 856-863. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.060.
98. Le Pavec J, Valeyre D, Gazengel P, Holm A, Schultz H, Perch M, et al. Lung transplantation for sarcoidosis: outcome and prognostic factors. *Eur Respir J*. 2021 Aug 5;58(2):2003358. doi: 10.1183/13993003.03358-2020.
99. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer D, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 1;194(3):265-75. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
100. Collard H, Moore B, Flaherty K, Brown K, Kaner R, King Jr T, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1;176(7):636-43. doi: 10.1164/rccm.200703-463PP.
101. Suzuki A, Kondoh Y, Brown K, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2020 May;25(5):525-534. doi: 10.1111/resp.13682.
102. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki A, Song J, Bhatt N, et al. Acute exacerbations of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180071. Doi: 10.1183/16000617.0071-2018.
103. Natsuizaka 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 Oct 1;190(7):773-9. doi: 10.1164/rccm.201403-0566OC.
104. Song J.W, Hong S.B, Lim C.M, Koh Y, Kim D.S. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Incidence, risk factors and outcome. *Eur. Respir. J.* 2011, 37, 356–363. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):356-63. doi: 10.1183/09031936.00159709.
 105. Kishaba T. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina* 2019, 55, 70; doi:10.3390/medicina55030070.
 106. Ruffenach G, Hong J, Vaillancourt M, Medzikovic L, Eghbali M. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res.* 2020 Nov 18;21(1):303. doi: 10.1186/s12931-020-01570-2.
 107. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, Berger R, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) *Eur Heart J* . 2023 Apr 17;44(15):1312. doi: 10.1093/eurheartj/ehad005.
 108. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 15;171(10):1150-7. doi: 10.1164/rccm.200405-578OC.
 109. Kawamura K, Ichikado K, Ichiyasu H, Anan K, Yasuda Y, Suga M, et al. Acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia in patients receiving antifibrotic agents: incidence and risk factors from real-world experience. *BMC Pulm Med* 2019; 19:113. *BMC Pulm Med*.2019 Jun 25;19(1):113. doi: 10.1186/s12890-019-0880-0.
 110. Behra J, Nathan S. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: screening, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Sep 1;27(5):396-404. doi: 10.1097/MCP.0000000000000790.
 111. Bosa S, Vosa R, Van Raemdonck D and Verleden G. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant* 2020, 25:268–273. doi:10.1097/MOT.0000000000000753.
 112. Brouckaert J, Verleden SE, Verbelen T, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary

- pulmonary arterial hypertension: a 24-year single-center retrospective study. *Transpl Int* 2019; 32:717–729. doi: 10.1111/tri.13409.
113. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):325-334. doi: 10.1056/NEJMoa2008470.
 114. Nasser M, Larrieu S, Mohamed S, Ahmad K, Bousel L, Brevet M et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study) *Eur Respir J*. 2021 Feb 11;57(2):2002718. doi: 10.1183/13993003.02718-2020.
 115. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Solicitud de Extracción de Datos—Extraction Request (Spanish National Hospital Discharge Database). Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDDocs/2018_Formulario_Peticion_Datos_RAE_CMBD.pdf (accessed on 28 January 2021).
 116. Raghu G, Chen S, Q Hou Q, Yeh W, Collard H. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J* 2016; 48: 179–186. OI: 10.1183/13993003.01653-2015.
 117. Esposito D, Lanes S, Donneyong M, Holick C, Lasky J, Lederer D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1200–1207. DOI: 10.1164/rccm.201504-0818OC.
 118. Jo H, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins P, Moodley Y, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J*. 2017 Feb 23;49(2):1601592. doi: 10.1183/13993003.01592-2016.
 119. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):242-248 doi.org/10.1155/2012/808260.
 120. Ekstrom M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a populationbased case-control study. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004018.doi:10.1136/bmjopen-2013-0040.

121. Collard HR, Chen SY, Yeh WS, Qian Li, Yuan-Chi Lee, Alan Wang, 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(7): 981-987. doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-553OC .
122. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S , Collard H. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J*. 2016; 48:179-186. Doi: 10.1183/13993003.01653-2015
123. Fernández-Fabrellas E, Molina-Molina M, Soriano J, Rodríguez Portal JA, Ancochea J, Valenzuela C et al. Demographic and clinical profile of idiopathic pulmonary fibrosis patients in Spain: the SEPAR National Registry. *Respiratory Research* (2019) 20:127 <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1084-0>.
124. Ungprasert P, Crowson C, Achenbach S, Carmona E., Matteson E. Hospitalization Among Patients with Sarcoidosis: A PopulationBased Cohort Study 1987–2015. *Lung* (2017) 195:411–418. DOI 10.1007/s00408-017-0012-7.
125. Gerke A, Yang M, Tang F, Cavanaugh J, Polgreen Ph. Increased hospitalizations among sarcoidosis patients from 1998 to 2008: a population-based cohort study. *BMC Pulm Med*. 2012 Jul 9; 12:19. doi: 10.1186/1471-2466-12-19.
126. Alqalyoobi S, Liao SY, Qureshi W, Obi ON. National Temporal Trends in Hospitalization and Inpatient Mortality in Patients with Pulmonary Sarcoidosis in the United States Between 2007 and 2018. *Chest*. 2022; 161:152-168. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.2166.
127. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W, Thongprayoon Ch, Manatsathit W, Kröner P. Inpatient Prevalence, Expenditures, and Comorbidities of Sarcoidosis: Nationwide Inpatient Sample 2013–2014. *Lung* (2019) 197:165–171 doi.org/10.1007/s00408-019-00210-x.
128. Judson M., Thompson B., Rabin D., Steimel J., Knattereud G., Lackland D, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest*. 2003 Feb;123(2):406-12. doi: 10.1378/chest.123.2.406.
129. Pohle S, Baty F, Brutsche M. In-Hospital Disease Burden of Sarcoidosis in Switzerland from 2002 to 2012. *PLoS ONE* 11(3): e0151940. doi: 10.1371/journal.pone.0151940.

130. Fidler L, Balter M, Fisher J, To T, Stanbrook M, Gershon A. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: a cohort study. *Eur Respir J*. 2019 Oct 24;54(4):1900444. doi: 10.1183/13993003.00444-2019.
131. Arkema E, Cozier Y. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Sep;26(5):527-534. doi: 10.1097/MCP.0000000000000715.
132. Pohle S, Baty F, Brutsche M. In-Hospital Disease Burden of Sarcoidosis in Switzerland from 2002 to 2012. *PLoS ONE* 11(3): e0151940. doi: 10.1371/journal.pone.0151940.
133. Fidler L, Gershon A, Fisher J, Stanbrook M, To T, Balter M. Hospitalizations in Sarcoidosis: A Cohort Study of a Universal Healthcare Population. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Nov;18(11):1786-1794. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1134OC.
134. Singhaa A, Kirklandb M, Drakeb W, Crouser E. The influence of age and sex in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022 Jul 1;28(4):307-313. doi: 10.1097/MCP.0000000000000882.
135. Sikjær M, Hilberg O, Ibsen R, Løkke R. Sarcoidosis: A nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. *Respir Med*. 2021 Oct; 187:106548. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106548.
136. Park Ji, Kim Y, Kang M, Kim Ch, Han Ch, Lee S. et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003–2015: A nationwide population-based study. *Respir Med*. 2018 Nov; 144S:S28-S34. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.028.
137. Rybicki B, Major M, Popovich J, Maliank M, Iannuzzi M. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *Am J Epidemiol*. 1997 Feb 1;145(3):234-41. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009096.
138. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885-9. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046.
139. Hardman G, Sutcliffe R, Hogg R, Mumford L, Grocott L, Mead-Regan S, et al. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic and COVID-19 on lung

- transplantation in the UK: Lessons learned from the first wave Clinical Transplantation. 2021;35: e14210.doi.org/10.1111/ctr.14210.
140. Michel S, Witt C, Gottlieb J, Aigner C. Impact of COVID-19 on Lung Transplant Activity in Germany-A Cross-Sectional Survey. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(1):92-94. doi: 10.1055/s-0040-1715436.
 141. Picard C, Le Pavec J, Tissot A. Impact of the Covid-19 pandemic and lung transplantation program in France. *Respir Med Res.* 2020; 78:100758. doi: 10.1016/j.resmer.2020.100758.
 142. George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019; 7:271-282. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30502-2.
 143. Spain Transplantation National Data. Available online: www.ont.es (accessed on 5 June 2018).
 144. Farrand E, Iribarren C, Vittinghoff E, Levine-Hall T, Ley B, Minowada G, et al. Impact of Idiopathic Pulmonary Fibrosis on Longitudinal Health-care Utilization in a Community-Based Cohort of Patients. *CHEST* 2021; 159(1):219-227. DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.035.
 145. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593. Doi: 10.1183/09031936.05.00021005.
 146. Papaioannou AI, Kostikas K, Manali ED, Papadaki G, Roussou A, Kolilekas L. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. *Respiratory Medicine* 2016; 117:14e26. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.005.
 147. Torrisi SE, Vancheri A, Pavone M, Sambataro G, Palmucci S, Vancheri C. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2018; 53:6–11. doi: 10.1016/j.pupt.2018.09.003.
 148. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144:234–240 doi 10.1378/chest.12-2403.
 149. Otsuka H, Sugino K, Hata Y, Makino T, Koezuka S, Isobe K. Clinical features and outcomes of patients with lung cancer as well as combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Mol Clin Oncol* 2016; 5:273–278. doi: 10.3892/mco.2016.954.

150. Ye Q, Huang K, Ding Y, Baohui Lou 1, Ziliang Hou 1, Huaping Dai, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with Emphysema. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127:469–474. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131684.
151. Enomoto T, Usuki J, Azuna A, Takashi Nakagawa, Shoji Kudoh. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 123:2007–2011. doi: 10.1378/chest.123.6.2007.
152. Wang D, Ma Y, Tong X, Zhang Y, Fan J. Diabetes mellitus contributes to idiopathic pulmonary fibrosis: A review from clinical appearance to possible pathogenesis. *Front. Public Health* 2020 Jun 3; 8:196. doi: 10.3389/fpubh.2020.00196.
153. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu j.H, Decker P.A., Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 2015; 147:157–164. doi: 10.1378/chest.14-0359.
154. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis, *Respir. Med.* 2010; 104:1035–1041. doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.008.
155. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, La Vecchia C, Gabrielli A, Wells AU, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest.* 2015 Mar; 147(3):778–791. doi: 10.1378/chest.14-1475 PMID: 25340385.
156. Jeon M., Kang T., Yoo S., Swan H., Kim H., Ahn H. The incidence, comorbidity and mortality of sarcoidosis in Korea, 2008-2015: a nationwide population-based study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37(1):24-26. doi: 10.36141/svdld.v37i1.7660.
157. Jeny F, Uzunhan Y, Lacroix M, Gille T, Brillet P., Nardi A, et al. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2020 Aug; 169: 105997.doi:10.1016/j.rmed.2020.10.

158. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1):1885–1889. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046.
159. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31:372–379. doi: 10.1183/09031936.0007530.
160. Swigris J, Olson A, Huie T, Fernandez-Perez E, Solomon J, Sprunger D, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 1;183(11):1524-30. doi: 10.1164/rccm.201010-1679OC.
161. Jamilloux Y, Bonnefoy M, Valeyre D, Varron L, Broussolle C, Sève P. Elderly-onset sarcoidosis: prevalence, clinical course, and treatment. *Drugs Aging* 2013; 30:969–978. doi: 10.1007/s40266-013-0125-5.
162. Varron L, Cottin V, Schott AM, Broussolle C, Sève P. Late-onset sarcoidosis: a comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:137–143. doi: 10.1097/MD.0b013e3182569f91.
163. Swigris J., Olson A, Huie T, Fernandez-Perez E, Solomon J, Sprunger D, et al. Increased Risk of Pulmonary Embolism Among US Decedents With Sarcoidosis From 1988 to 2007. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1261-1266. doi: 10.1378/chest.11-0324.
164. Adegunsoye A, Strek M, Garrity E, Guzy R, Bag R. Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient. *CHEST* 2017;152(1):150-160. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.001.
165. Balestro E, Cocconcelli E, Tinè M, Biondini D, Faccioli E, Saetta M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung transplantation: When it is feasible. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55:702. doi:10.3390/medicina 55100702.
166. Balestro E, Calabrese F, Turato G, Lunardi F, Bazzan E, Marulli G, et al. Immune inflammation and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016 May 9;11(5): e0154516. doi: 10.1371/journal.pone.0154516.
167. Bosa S, Vosa R, Van Raemdonck D and Verleden G. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant* 2020, 25:268–273. doi:10.1097/MOT.0000000000000753.
168. Brouckaert J, Verleden SE, Verbelen T, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary

- pulmonary arterial hypertension: a 24-year single-center retrospective study. *Transpl Int* 2019; 32:717–729. doi: 10.1111/tri.13409.
169. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah R, Localio A, Bellamy S, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5): 527–34. 40. doi: 10.1164/rccm.201210-1865OC.
 170. Hoetzenecker K, Benazzo A, Stork T, Sinn K, Schwarz S, Schweiger T, et al. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: an observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;160(1):320–7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.155.
 171. Snell GI, Yusef RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction, part I: definition and grading. A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2017;36(10):1097–103. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.021.
 172. Loo G, Mattar A, Schaheen L, Bremner R. Surgical Complications of Lung Transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2022 May;32(2):197-209. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.01.003.
 173. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia After Lung Transplantation in the Resitra Cohort: A Multicenter Prospective Study. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1989–1996. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01882.x.
 174. Zhou J, Huang S, Liu H, Yu P, Wan Q. Staphylococcus aureus bacteremias following liver transplantation: a clinical analysis of 20 cases. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11 933–937. doi: 10.2147/TCRM.S84579.
 175. Yun J, Lee S, Jo K, Choi S, Lee J, Chae E, et al. Infections after lung transplantation: time of occurrence, sites, and microbiologic etiologies. *Korean J Intern Med* 2015; 30:506-514 doi: 10.3904/kjim.2015.30.4.506.
 176. Joann O, Welte T, Gottlieb J. Chest Infections After Lung Transplantation. *CHEST* 2022; 161(4):937-948. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.014.
 177. Bunsow E, Los-Arcos I, Martin-Gomez MT, Bello I, Pont T, Berastegui C, et al. Donor-derived bacterial infections in lung transplant recipients in the era of multidrug resistance. *J Infect* 2020; 80:190–196. doi: 10.1016/j.jinf.2019.12.006.

178. Chang A, Musk M, Lavender M, Wrobel J, Yaw M, Lawrence S, et al. Cytomegalovirus viremia in lung transplantation during and after prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2019;21: e13069. doi: 10.1111/tid.13069.
179. Xaubet A, Ancochea J, Molina A. Fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin (Bar)* 2017; 148:170-175. doi: 10.1016/j.medcli.2016.11.004.
180. Olson A, Swigris J, Lezotte D, Norris J, Wilson C, Brown K. Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 176. pp 277–284, 2007. DOI: 10.1164/rccm.200701-044OC.
181. Jeganathan N, Smith RA, Sathananthan M. Mortality Trends of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the United States From 2004 Through 2017. *Chest*. 2021 Jan;159(1):228-238. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.016.
182. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, Nathan SD. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Elderly Patient. Addressing Key Questions. *Chest*. 2015 Jul;148(1):242-252. doi: 10.1378/chest.14-2475.
183. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009; 14:723–728. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01547.x.
184. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 147:157–164. doi: 10.1378/chest.14-0359.
185. Hyldgaard Ch, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med*. 2014 Apr;108(4):647-53. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.008.
186. Brito-Zerón, P, GraciaTello B, Robles A, Alguacil A, Bonet M, De-Escalante B, et al. Characterization and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Sarcoidosis. *Viruses* 2021, 13, 1000. doi.org/10.3390/v13061000.
187. Kahlmanna V, Manansalab M, Moora C, Shahrarac S, Wijisenbeeka M, Sweiss N. COVID-19 infection in patients with sarcoidosis: susceptibility and clinical outcomes. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Sep 1;27(5):463-471. doi:10.1097/MCP.0000000000000812.
188. Gracia-Ramos A., Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021 Dec 20;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592.

189. Baughman R, Lower E, Buchanan M., Rottoli P, Drent M, Sellares J. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37(4): e2020009. doi: 10.36141/svldd.v37i4.10726.
190. Prudencio-Ribera VC, Corral-Blanco M. Jarrín-Estupiñán ME, Alonso-Moralejo R, Pérez-González V, Martínez-Serna I, et al. Analysis of Intra-hospital Mortality in Patients With Lung Transplant Due to Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Transplant Proc.* 2019 Mar;51(2):372-375doi: 10.1016/j.transproceed.2018.10.020.
191. Chambers D, Perch M, Zuckermann A, Cherikh W, Harhay M, Hayes Jr.D et al, The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics *J Heart Lung Transplant.* 2021 Oct;40(10):1060-1072. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
192. Arango Tomás EA, Algar Algar FJ, Cerezo Madueno F, Salvatierra Valazquez A. Evolution and risk factors for early mortality after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: an experience of 20 years. *Transplant Proc* 2015; 47:2656e8. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.048.
193. Urlik M, Stącel T, Latos M, Antonczyk R, Ferens m, Zawadzi F et al. Donor-related Risk Factors Associated With Increased Mortality After Lung Transplant. *Transplant Proc.* 2020 Sep;52(7):2133-2137. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.044.
194. Mosher C, Weber J, Frankel C, Neely M, and Palmer S. Risk factors for mortality in lung transplant recipients aged ≥ 65 years: A retrospective cohort study of 5,815 patients in the scientific registry of transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Jan;40(1):42-55. doi: 10.1016/j.healun.2020.10.009.
195. Force SD, Kilgo P, Neujahr DC, Pelaez A, Pickens A, Fernandez F et al. Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:244e9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.055.
196. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand A, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report 2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1244e54 doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003.

197. «BOE» núm. 225, de 16 de septiembre de 2010, páginas 78742 a 78767 (26 págs.) BOE-A-2010-14199 <https://www.boe.es/eli/es/rd/2010/09/03/1093>.
198. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos, Hospitales del INSALUD, <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/CMBD-2001>. Acceso febrero 2017.
199. Clasificación Internacional de Enfermedades 10.^a revisión, Modificación Clínica. EDICIÓN ESPAÑOLA.1^a Edición-enero 2016. Ministerio de Sanidad y Consumo.https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc_2016.html
200. Merlo C, Weiss E, Orens J, Borja M, Diener-West M, Conte J, Shah, A. Impact of U.S. Lung Allocation Score on survival after lung transplant. *J. Heart Lung Transplant.* 2009, 28, 769–775. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.024.

