



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Fibrosis pulmonar idiopática

Elaborado por

Médicos especialistas en medicina interna y neumología

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 86



**Guía de Práctica Clínica
Basada en Evidencia
(GPC-BE) No. 86
Fibrosis pulmonar idiopática**

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica basadas
en evidencia

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia
(GPC-BE)
GPC-BE No. 86 “Fibrosis pulmonar idiopática”
Edición 2023; págs. 76
IGSS, Guatemala.

Elaboración aprobada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud
Oficio No. 8294 del 04 de agosto de 2023

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala

ISBN: 978-9929-795-55-6

Derechos reservados-IGSS-2023

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



MSc Licenciado Edson Javier Rivera Méndez
Gerente

Doctor Francisco Javier Gódinez Jerez
Subgerente de Prestaciones en Salud

Grupo de desarrollo

Dr. Gabriel Antonio Ríos Rodríguez

Especialista “B” Neumología
Hospital General de Enfermedades

Dr. Ángel Andrés Soto Santos

Especialista “B” Neumología
Hospital Escuintla

Dr. Julio Alfonso Calderón Mendoza

Especialista “A” Medicina Interna
Hospital Modular Zona 11

Dr. José Waldemar Castillo

Jefe Unidad de Neumología
Hospital General de Enfermedades

Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia

Dr. Edgar Campos Reyes

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Erika López Castañeda

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **–la evidencia–**, para aplicarla a la práctica clínica.

Por lo que, puede decirse que, las **guías de práctica clínica basadas en evidencia**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes y público en general).

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 1)

Tabla 1. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación, como puede verse en la tabla publicada por la Universidad de Oxford (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59-72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

* Centro de Medicina basada en la evidencia de Oxford.

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

En las **Guías de Práctica Clínica publicadas por el IGSS**, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia (1a hasta 5**, en números y letras minúsculas) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto (**Letras A, B, C, D y √**, siempre en letras mayúsculas con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como “**los elementos esencia-**

les de las buenas guías”, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales -especialistas y médicos residentes- que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC-BE)** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares publicados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta Guía con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta institución.

*Comisión de guías de práctica clínica, IGSS,
Guatemala, 2023*

Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
AR	Artritis Reumatoide
ATS	Asociación Americana de Tórax
CrCl	Aclaramiento de creatinina
CYP1A2	Citocromo 1A2
DLCO	Prueba de difusión de monóxido de carbono
DRESS	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
EBV	Virus del Epstein Barr
eGFR	Filtración glomerular estimada
EPI	Enfermedad pulmonar intersticial
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERS	Sociedad Respiratoria Europea
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática
FVC	Capacidad vital forzada
GAP	Género edad fisiología
hTERT	Transcriptasa inversa de la telomerasa humana
hTR	Telomerasa humana
ICD	Clasificación Internacional de enfermedades
JRS	Sociedad Respiratoria Japonesa

Kg	Kilogramo
LBA	Lavado broncoalveolar
LTOT	Oxigenoterapia continua a largo plazo
mg	Miligramo
mmHG	Milímetros de mercurio
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención
mSv	Milisiervertio
NINE	Neumonía intersticial no específica
NIU	Neumonía intersticial habitual
PA-aO2	Gradiente de oxígeno alveolar arterial
PaO2	Presión parcial de oxígeno
PFH	Pruebas de función hepática
PFP	Pruebas de función pulmonar
REFIPI	Registro Latinoamericano de Fibrosis Pulmonar Idiopática
RGE	Reflujo Gastroesofágico
SpO2	Saturación de oxígeno
TCAR	Tomografía computarizada de alta resolución
TGF-b	Factor de crecimiento transformante beta
VATS	Video toracoscopia asistida

Índice

1. Introducción	11
2. Objetivos	13
3. Metodología	15
4. Contenido	17
5. Anexo	45
6. Glosario	47
7. Referencias bibliográficas	49

1. Introducción

La FPI (Fibrosis pulmonar idiopática) se define como una forma específica de aparición espontánea (idiopática) de neumonía intersticial fibrosante crónica limitada al pulmón. No hay estudios a gran escala sobre la incidencia o prevalencia de la FPI en las que podamos basar estimaciones formales. Se han descrito desde 10,7 casos por 100,000 habitantes por año para hombres y 7,4 casos por 100,000 habitantes por año para mujeres (Coultas et al., 1994)

Esta guía tiene como finalidad apoyar al clínico en el diagnóstico, esto incluye la exclusión de causas identificables de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en conjunto de estudios de imagen como la Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax.

Se requiere la referencia oportuna además de una discusión clínica, radiológica y patológica **multidisciplinaria** para mejorar la precisión del diagnóstico final. Es de vital importancia que al definir el diagnóstico se complete la evaluación de la gravedad con pruebas de función pulmonar (PFP).

No se ha encontrado ningún medicamento que cure la FPI, pero dos antifibróticos, Nintedanib y Pirfenidona, parecen retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la frecuencia de las exacerbaciones agudas. (Carlos et al., 2016; Petnak et al., 2021).

Los componentes más importantes de la atención de apoyo para los pacientes con FPI son el suministro de oxígeno suplementario, cuando sea necesario, plan educacional, incluidos los consejos para dejar de fumar, la rehabilitación pulmonar y la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y la influenza. (National Institute for Health and Care Excellence, 2013; Raghu et al., 2011)

2. Objetivos

General

Establecer una guía de práctica clínica basada en evidencia para uso institucional orientada hacia el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis pulmonar idiopática.

Específicos

- Describir la epidemiología a nivel mundial de la FPI.
- Determinar los factores de riesgo que se asocian a la FPI.
- Establecer el flujograma para el diagnóstico de la FPI.
- Describir los tratamientos actuales de la FPI.
- Orientar acerca del tratamiento de soporte de los pacientes con FPI.

3. Metodología

Definición de preguntas

General

¿Existe una guía institucional para el diagnóstico y tratamiento de la FPI?

Específicas

- ¿Cuál es la epidemiología a nivel mundial de la FPI?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo de la FPI?
- ¿Cuál es el algoritmo diagnóstico de la FPI?
- ¿Cuáles son los tratamientos actuales de la FPI?
- ¿Cuáles son los tratamientos de soporte de los pacientes con FPI?

Criterios de inclusión de los estudios

- Estudios con base científica confiable, en idioma español e inglés, con fechas de publicación: 2004 a 2023.
- Estudios retrospectivos, analíticos, revisión sistemática de la literatura, artículos de revisión y consenso de expertos, guías de práctica clínica.

Criterios de exclusión de los estudios

- Artículos y publicaciones que impliquen algún costo.

Estrategia de búsqueda: Consultas electrónicas a las siguientes referencias: Google académico, www.

pubmed.com, www.bjm.com, www.cochrane.org,
www.clinicalevidence.com, www.hinary.org

Otras fuentes bibliográficas: revistas internacionales,
libros de texto, Guías de Práctica Clínica, entre otras.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar, Enfermedad pulmonar, Insuficiencia respiratoria, disnea, diagnóstico y tratamiento de fibrosis pulmonar.

Población diana: Pacientes afiliados, beneficiarios y derechohabientes que asisten a las Unidades Médicas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Usuarios de la guía: Profesionales médicos generales, residentes y especialistas, personal de enfermería y paramédico.

Implicaciones para la práctica: Aspectos en los que se quiere influir mediante el uso de esta guía.

Limitaciones en la revisión de la literatura

Plataformas de información electrónica de paga para el acceso a artículos científicos.

Limitación de tiempo para reuniones de trabajo por actividades laborales.

Falta de estudios basados en evidencia en población guatemalteca.

Fecha de la actualización, revisión y año de publicación de esta guía

Actualización septiembre 2022

Revisión noviembre 2022 - mayo 2023

Publicación 2023

4. Contenido

Epidemiología

No hay estudios a gran escala de la incidencia o prevalencia de la FPI (Fibrosis pulmonar idiopática) que permitan fundamentar estimaciones formales. En su mayoría los datos epidemiológicos se basan en referencias médicas, diagnósticos de alta hospitalaria, informes de histopatología y certificados de defunción. Se ha reportado incidencias desde:

- | | | |
|-----------|--|----------|
| 1b | <ul style="list-style-type: none">• 10,7 casos por 100,000 por año para hombres y 7,4 casos por 100,000 por año para mujeres (Coultas et al., 1994) | A |
| 1c | <ul style="list-style-type: none">• 4,6 por 100,000 pero estimó que la incidencia de FPI aumentó en un 11 % anual entre 1991 y 2003. Se identificaron 920 casos de FPI (edad media 71 años, 62% hombres). Fue más alta en el norte de Inglaterra y Escocia. (Gribbin et al., 2006) | A |
| 2a | <ul style="list-style-type: none">• Un estudio con diseño de cohorte retrospectivo en el período de enero de 1996 a diciembre de 2000, estimó que la incidencia de la FPI estaba entre 6,8 y 16,3 por 100,000 personas. (Raghu et al., 2006) | B |
| 2a | <ul style="list-style-type: none">• Este estudio de cohorte retrospectivo utilizó pacientes del Seguro Nacional en Corea del Sur entre 2011 y 2019. Reportaron que la tasa de prevalencia anual de la FPI aumentó de 7,50 a 23,20 por 100,000 personas. La tasa de incidencia anual aumentó de 3,56 a 7,91 por 100,000 años-persona a lo largo del tiempo. (Raimundo et al., 2016) | B |

1a

En el Registro Latinoamericano de Fibrosis Pulmonar Idiopática (REFIPI) se incluyeron para el análisis 761 pacientes con FPI de 14 países de América Latina entre noviembre de 2017 y 2019 por lo que se determinó que 569 (74,7%) eran hombres con una edad media de 71,9 ($\pm 8,3$) años. Aproximadamente la mitad (52,3%) eran exfumadores. (Caro Fabián et al., 2023)

A

Factores de riesgo potenciales

Tabaquismo

1a

El tabaquismo está fuertemente asociado con la FPI, en particular para las personas con antecedentes de tabaquismo de más de 20 paquetes-año. Esto se aplica tanto a la FPI familiar como a la esporádica. (Baumgartner et al., 1997)

A

Exposiciones ambientales

2b

Se ha observado un riesgo significativamente mayor después de la exposición a polvos metálicos (latón, plomo y acero) y polvo de madera (pino). Hubbard, R., Lewis, S., Richards, K., Johnston, I., & Britton, J. (1996) "Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis".

B

Actividades relacionadas a la agricultura, cría de aves, peluquería, corte/pulido de piedra y exposición al ganado y al polvo vegetal/polvo animal.

Apoyando una etiología ambiental, se ha detectado un mayor número de partículas inorgánicas en los ganglios linfáticos de pacientes con fibrosis pulmonar en estudios de autopsia. (Hubbard et al., 1996; Kitamura et al., 2007; Miyake et al., 2005)

Agentes infecciosos

2b

Tanto la proteína como el ADN del Epstein-Barr (EBV) se han identificado en tejido pulmonar de pacientes con FPI, generalmente en las células epiteliales alveolares.

B

A pesar del gran número de estudios hasta la fecha, no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre el papel de la infección en la FPI. (Kelly et al., 2002)

Reflujo gastroesofágico

2b

El RGE anormal es común en pacientes con FPI y la esofagitis erosiva asociada con el RGE se vinculó con varias enfermedades respiratorias, incluida la fibrosis pulmonar.

B

El RGE es clínicamente silencioso en la mayoría de los pacientes con FPI y los síntomas típicos de pirosis y regurgitación no distinguen entre aquellos con y sin RGE. (Raghu, 2006)

Factores genéticos

Fibrosis pulmonar familiar

2a

Aunque representan menos del 5% del total de pacientes con FPI, se han informado formas familiares de FPI (es decir, aquellas que afectan a dos o más miembros de la misma familia biológica primaria).

B

La evidencia de un "efecto fundador" (es decir, una agrupación geográfica significativa de casos) de fibrosis pulmonar familiar en la población finlandesa respalda la relevancia de los factores genéticos en el desarrollo de la fibrosis pulmonar.

Se cree que el gen ELMOD2, ubicado en el cromosoma 4q31, puede ser un gen de susceptibilidad a la FPI familiar.

El modo más probable de transmisión genética de la fibrosis pulmonar en casos familiares es autosómico dominante con penetrancia variable. (Hodgson et al., 2006)

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

2b

Los pacientes con FPI típicamente se presentan a la edad de 60 años o más. La mayoría de los pacientes tienen antecedentes de tabaquismo. (Raghu et al., 2011)

B

Los pacientes, comúnmente, informan un inicio gradual de disnea de esfuerzo y tos no productiva durante varios meses.

Al examen físico, los sonidos pulmonares crepitantes bibasales suelen ser audibles, los dedos en “palillo de tambor” pueden ser una manifestación de FPI avanzada.

Evaluación inicial

La evaluación de un paciente con sospecha de FPI requiere una combinación de pasos e incluye lo siguiente:

- Análisis clínico de exclusión de causas identificables de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) según los antecedentes, el examen físico y las pruebas de laboratorio.

- Evaluación del patrón y la gravedad de la insuficiencia respiratoria en las Pruebas de Función Pulmonar (PFP).
- Estudio de imagen pulmonar mediante Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) de tórax para confirmar la presencia de EPI y caracterizar la distribución y el patrón de las opacidades.

2b

Se sugiere un análisis clínico, radiológico y patológico multidisciplinario para mejorar la precisión del diagnóstico final. (Chung & Lynch, 2016; Raghu et al., 2018; Wells, 2013)

B

Evaluación exposicional y signos enfermedad autoinmune

Los pacientes con FPI de diagnóstico reciente, recibirán una evaluación detallada de las posibles causas de ILD; considerar las siguientes posibilidades.

- Uso de medicamentos (como, amiodarona, bleomicina, Nitrofurantoína, a largo plazo).
- Exposición en el hogar o en el trabajo a agentes que causan neumonitis por hipersensibilidad.
- Exposición laboral a asbesto, sílice, humos, vapores, polvos o moho.
- Signos o síntomas de enfermedad reumática (por ejemplo, dolor o inflamación de las articulaciones, úlceras digitales, ojos secos, boca seca, fatiga, fiebre, pérdida de cabello, debilidad o dolor muscular, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, engrosamiento de la piel, telangiectasia)

Tabla 3. Cuestionario para pacientes con sospecha de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI*)

Uso de tabaco
(Actualmente fuma o ha fumado en su vida? En caso afirmativo, ¿cuántos cigarros por día y durante cuántos años?
Síntomas respiratorios
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuándo notó la dificultad respiratoria? ¿Qué actividades lo empeoran? • ¿Tiene tos o expectora flemas? ¿Presenta dolor en el pecho? • Con el tiempo, ¿los síntomas se mantuvieron estables, variaron, • Sí trabaja, ¿los síntomas empeoran en el trabajo?
Síntomas de enfermedad reumática/sarcoidosis
¿Tiene dolor o inflamación en las articulaciones, ojos secos, boca seca, fatiga, fiebre, pérdida de cabello, debilidad o dolor muscular, sensibilidad a la luz, engrosamiento de la piel? ¿Le ha salido alguna erupción nueva, particularmente alrededor de tatuajes o cicatrices? ¿Ha tenido sensación de palpitaciones o episodios de desmayo?
Exposiciones asociadas con neumonitis por hipersensibilidad
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Tienes mascotas en casa? ¿Tiene algún otro animal en casa como pájaros o ganado? • ¿Alguna exposición a humidificadores, temazcal o graneros?
Causas ocupacionales de EPI**
¿Qué tipo de trabajo ha tenido? ¿Alguna exposición a animales, establos o graneros, cultivo de hongos, cervecería, bodega, plásticos, pintura en aerosol?
Toxicidad pulmonar Inducida por medicamentos y radiación
¿Qué medicamentos toma? ¿Ha tomado alguna vez nitrofurantoina, amiodarona, quimioterapia o agentes biológicos? ¿Ha tenido radioterapia? Si es así, ¿a qué parte del cuerpo?
Historia familiar
¿Tiene antecedentes familiares de enfermedad pulmonar, particularmente enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar? ¿Algún antecedente de cirrosis, anemia aplásica, otras enfermedades de la médula ósea?
Nota: *FPI: fibrosis pulmonar idiopática, **EPI enfermedad pulmonar intersticial.
Fuente: Tomado de “Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática”. UPTODATE. Modificado por grupo de desarrollo

Análisis de laboratorio

Solicitar pruebas de anticuerpos antinucleares, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, factor reumatoide, Antiscl70, proteína C reactiva (PCR), tasa de sedimentación de eritrocitos para identificar la enfermedad reumática subclínica. (Raghu et al., 2018)

Pruebas de función pulmonar

Solicitar estudios especiales como espirometría, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), oximetría de pulso ambulatoria, caminata de 6 minutos.

Estas pruebas son útiles para establecer el compromiso pulmonar y evaluar la gravedad del deterioro. Por lo general suelen mostrar un patrón sugestivo de restricción, una DLCO reducida y disminución en los metros recorridos en la caminata de seis minutos.

Estudios de imagen

Radiografía de tórax

El hallazgo más común asociado a FPI es un patrón reticular, aunque se trata de un hallazgo inespecífico que también se asocia con otras enfermedades intersticiales e insuficiencia cardiaca, entre otros.

Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

Se debe solicitar una TCAR en todos los pacientes con sospecha de FPI. (Raghu et al., 2018)

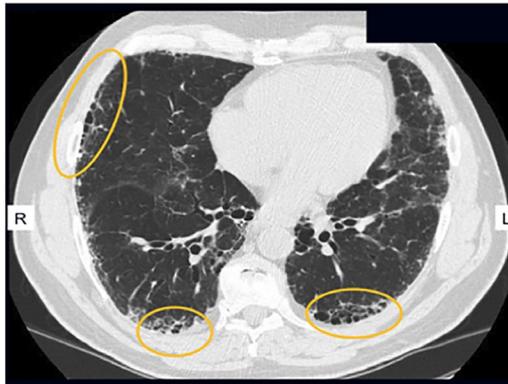
Solicitar la TCAR de la siguiente manera:

- Reconstrucción de imágenes de secciones delgadas ($\leq 1,5$ mm).
- Imágenes inspiratorias (inspiración completa) y espiratorias en decúbito supino.
- Dosis de radiación reducida (1 a 3 mSv, pero no <1 mSv).

1c

- Los rasgos característicos de la TCAR en los pacientes con FPI incluyen opacidades periféricas con predominio basal asociadas a panal de abeja y bronquiectasias-bronquiolectasias por tracción, como puede apreciarse en la siguiente imagen. (Gruden et al., 2013; Hodnett & Naidich, 2013; Søyseth et al., 2015)

A



2b

Luego del análisis multidisciplinario y en una unidad con capacidad de resolución, las pautas ATS, ERS, JRS y ALAT de 2022, respaldan evitar una confirmación histológica adicional en pacientes con estos patrones radiográficos, excepto ante una duda razonable, por un diagnóstico alternativo. (Raghu et al., 2022)

B

Tabla 4. Diagnóstico de FPI basado en la combinación de tomografía computarizada de alta resolución y biopsia pulmonar quirúrgica. (Requiere discusión multidisciplinaria)

2c

B

Diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) basado en tomografía computación de alta resolución TCAR y patrones de biopsia, desarrollo mediante consenso por discusión					
Patrón de histopatología					
FPI sospecha		UIP	UIP probable	Indeterminado para UIP o biopsia no realizada	Diagnóstico alternativo
Patrón de TCAR	UIP	FPI	FPI	FPI	Diagnóstico NO FPI
	UIP probable	FPI	FPI	FPI Probable (§)	Diagnóstico NO FPI
	Indeterminado	FPI	FPI Probable (§)	FPI Indeterminado (¥)	Diagnóstico NO FPI
	Diagnóstico alternativo	FPI Probable (§)	FPI Indeterminado (¥)	Diagnóstico NO FPI	Diagnóstico NO FPI

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática; **NIU:** Neumonía intersticial usual.

Nota:

§ La FPI es el diagnóstico probable cuando cualquiera de las siguientes características está presente:

1. Bronquiectasias por tracción y/o bronquiolectasias de moderadas a graves (definidas como bronquiectasias por tracción leve y/o bronquiolectasias en cuatro o más lóbulos, incluida la lingula como lóbulo, o bronquiectasias por tracción de moderadas a graves en dos o más lóbulos) en un hombre >50 años de edad o en una mujer > 60 años.
2. Extensa reticulación (>30%) en TCAR y edad >70 años.
3. Aumento de neutrófilos y/o ausencia de linfocitosis en líquido BAL.
4. La discusión multidisciplinaria produce un diagnóstico confiable de FPI.

¥. Indeterminado para FPI:

1. Sin una biopsia adecuada queda indeterminado.
2. Con una biopsia adecuada puede ser reclasificado a un diagnóstico más específico después de una discusión multidisciplinaria y/o consulta adicional.

Fuente: Tomado de Guía de Práctica Clínica Oficial de ATS/ERS/JRS/ALAT. Am J Respir Crit Care Med 2022. Modificado por grupo de desarrollo

Toma de biopsia

2b

El diagnóstico de FPI se puede realizar sin biopsia sobre la base de una presentación característica en combinación con características de neumonía intersticial usual (NIU) o probable UIP en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).^(Raghu et al., 2018, 2022)

B

Cuando los resultados de la evaluación clínica, las pruebas de laboratorio y la TCAR no permiten un diagnóstico seguro de FPI después del análisis multidisciplinario del caso, se debe considerar la biopsia pulmonar.^(Raghu et al., 2018)

Biopsia pulmonar quirúrgica

Esta biopsia pulmonar es el método tradicional de muestreo de tejido para el diagnóstico de la FPI.

El procedimiento se puede realizar a través de video toracoscopia asistida (VATS) o toracotomía, según la experiencia y preferencia del cirujano, así como de los recursos de la unidad médica donde se encuentre el paciente.

Idealmente, las biopsias se obtienen de más de un lóbulo del pulmón, así como de diversas áreas de gravedad. Las muestras de biopsia pulmonar deberán ser mayores a 4 cm, e incluir una profundidad, desde la superficie pleural, de 3 a 5 cm.

Lavado broncoalveolar

1a

El lavado broncoalveolar (LBA) tiene un papel limitado en la evaluación de pacientes con una TCAR que sugiere FPI, sin embargo, el análisis celular del LBA puede usarse para sugerir o excluir otros diagnósticos (neumonitis por hipersensibilidad crónica, neumonías eosinofílicas, sarcoidosis o infección) cuando las imágenes son indeterminadas o sugieren diagnósticos alternativos de estas entidades. (Fernández Pérez et al., 2021)

A

Histopatología

El signo histológico y principal criterio diagnóstico para la UIP es una apariencia heterogénea con áreas alternas de pulmón normal, fibrosis, focos de fibroblastos y cambios en panal.

El parénquima subpleural periférico es el más afectado. Los focos fibroblásticos, que son áreas de fibroproliferación activa caracterizadas por grupos de fibroblastos y miofibroblastos que se encuentran en continuidad con la fibrosis establecida, son una característica distintiva de la FPI. (Raghu et al., 2018)

Tabla 5. Patrones y características histopatológicas

UIP	UIP probable	Indeterminado para UIP	Diagnóstico alternativo
- Fibrosis densa con distorsión arquitectónica (es decir, cicatrización destructiva y/o panal de abejas)	- Algunas características histológicas de la columna 1 están presentes, pero en una medida que impide un diagnóstico definitivo de UIP/IPF	- Fibrosis con o sin distorsión de la arquitectura, con características que favorecen un patrón diferente a la NIU o características que favorecen a la NIU secundaria a otra causa*	- Características de otros patrones histológicos de IIP (p. ej. ausencia de focos de fibroblastos o fibrosis sueltas) en todas las biopsias
- Distribución subpleural y/o paraseptal predominante de la fibrosis.	Y	- Algunas características histológicas de la columna 1, pero con otras características que sugieren un diagnóstico alternativo §	- Hallazgos histológicos indicativos de otras enfermedades (p ej. Neumonitis por hipersensibilidad histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, LAM)
- Afectación parcheada del parénquima pulmonar por fibrosis	- Ausencia de características que sugieran un diagnóstico alternativo		
- Foco de fibroblastos Ausencia de características que sugieran un diagnóstico alternativo.	O		
	- Solo panal de abejas		

§ Las características que deberían generar inquietudes sobre la probabilidad de un diagnóstico alternativo incluyen un infiltrado inflamatorio celular lejos de las áreas de panal, hiperplasia linfoide prominente que incluye centros germinales secundarios y una distribución claramente bronquiolo céntrica que podría incluir metaplasia peribronquiolar extensa.

Fuente: Tomado de Guía de Práctica Clínica Oficial de ATS/ERS/JRS/ALAT. Am J Respir Crit Care Med 2022. Modificado por grupo de desarrollo

Evaluación de la gravedad y pronóstico

La gravedad de la enfermedad en la FPI se evalúa en función de los síntomas, la TCAR y las pruebas de función pulmonar.

Enfermedad leve

Los pacientes con enfermedad leve a menudo son asintomáticos o pueden tener tos leve no productiva y disnea con un esfuerzo considerable.

Los cambios radiográficos de opacidades reticulares y áreas de panal de abejas se limitan a áreas subpleurales y basilares y afectan menos del 10 % del parénquima pulmonar.

Las pruebas de función pulmonar pueden ser normales o mostrar reducciones leves en la capacidad vital forzada (FVC), la capacidad de difusión (DLCO) y/o la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos.

El gradiente de oxígeno alveolar a arterial ($P[Aa]O_2$) es normal o levemente elevado (<20 mmHg)

Enfermedad moderada

La enfermedad moderada se caracteriza por disnea de esfuerzo moderado, tos no productiva y anomalías leves a moderadas de la función pulmonar.

La función pulmonar reducida, puede incluir una FVC reducida (p. ej., 50 a 70 por ciento de lo previsto), una DLCO reducida (p. ej., 45 a 65 por ciento de lo previsto) y/o aumento de $P(Aa)O_2$ (p. ej., 21 a 30 mmHg).

3b

Puede notarse discordancia en el grado de deterioro de FVC y DLCO. Es posible que se necesite oxígeno suplementario con el esfuerzo. Los cambios

B

radiográficos son más extensos con opacidades reticulares que involucran del 20 al 30 % del pulmón y panal de abejas que involucra <5 % del parénquima. (Arakawa & Honma, 2011)

Enfermedad avanzada

La enfermedad avanzada se caracteriza clínicamente por disnea con el esfuerzo leve (p. ej., caminar menos de 300 pies o subir más de un tramo de escaleras) y la necesidad de oxígeno suplementario en reposo y/o con el esfuerzo.

3b

En la TCAR se observa un panal de abeja extenso (>5 % del parénquima en tres o más zonas pulmonares).

(Arakawa & Honma, 2011)

B

Las pruebas de función pulmonar típicamente pueden revelar reducciones de moderadas a severas en la FVC (<50 % de lo previsto), DLCO (<50 % de lo previsto) y desaturación de oxígeno (≥ 4 %) durante una prueba de caminata de seis minutos.

1b

El intercambio de gases también se ve afectado por la saturación de oxígeno del aire ambiente por debajo del 88% y la diferencia elevada de $P(Aa)O_2$ (>30 mmHg). (Lama et al., 2003)

A

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

Generalidades: el paso más importante es establecer el diagnóstico, ya que un diagnóstico erróneo puede llevar a una terapia inicial inapropiada.

Luego será determinar la gravedad de la enfermedad del paciente, ya que esto ayudará a guiar las opciones de tratamiento.

Finalmente, un plan de manejo de la enfermedad que se adapte a la gravedad de esta y los deseos del paciente individual.

1c

A la presente fecha, no se ha encontrado ningún medicamento con efecto curativo de la FPI, pero dos antifibróticos, Nintedanib y Pirfenidona, parecen retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la frecuencia de las exacerbaciones agudas. (Carlos et al., 2016; Petnak et al., 2021)

A

Los datos actuales son insuficientes para dirigir una elección firme entre Pirfenidona y Nintedanib, y la elección a veces debe hacerse en función de la disponibilidad, así como del criterio de los especialistas.

Cuando hay una elección de medicamentos, se sugiere considerar las preferencias y tolerancias del paciente, particularmente con respecto a los posibles efectos adversos, como la diarrea asociada a Nintedanib versus las náuseas y erupción cutánea vinculadas a Pirfenidona.

Características del Nintedanib

1c

Es un bloqueador de receptores para múltiples tirosina quinasas que median la elaboración de factores de crecimiento fibrogénicos este reduce la tasa de progresión de la enfermedad en la FPI. (Wollin et al., 2015)

A

La dosis estándar de Nintedanib es de 150 mg dos veces al día, cada 12 horas.

1c

Las pruebas de función hepática deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Nintedanib; los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B o C) no deben tomar Nintedanib.

(PubChem, 2019)

A

El seguimiento después de iniciado el tratamiento con Nintedanib, incluirá las pruebas de función hepática la cuales se repetirán mensualmente durante tres meses.

Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil y se debe evitar la concepción hasta al menos tres meses después de la última dosis.

Nintedanib no se ha estudiado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

Los efectos adversos más frecuentes asociados con Nintedanib son diarrea (62%), náuseas (24%) y vómitos (12%). En estos casos se debe reducir la dosis a 100 mg dos veces al día. Si la dosis más baja no es suficiente para eliminar los síntomas indeseables, entonces se interrumpirá el tratamiento.

Eficacia del Nintedanib

3a

El ensayo de fase 2, TOMORROW, mostró mejorar la fibrosis pulmonar. Un total de 432 pacientes fueron asignados aleatoriamente a una de cuatro dosis Nintedanib o placebo. El grupo que tomó la

B

dosis más alta, 150 mg dos veces al día, mostró una tendencia hacia una disminución más lenta de la función pulmonar y menos exacerbaciones en comparación con el placebo. (Richeldi et al., 2018)

En dos ensayos posteriores (INPULSIS-1 e INPULSIS-2), un total de 1066 pacientes con FPI fueron asignados aleatoriamente a Nintedanib 150 mg o placebo dos veces al día durante 52 semanas [52].

En INPULSIS-1, la tasa anual de disminución de la CVF fue menor en el grupo de Nintedanib que en el grupo de placebo con una diferencia de 125,3 ml/año (IC del 95 % 77,7-172,8).

1b

Los resultados fueron similares en INPULSIS-2, donde la diferencia en la disminución de la CVF fue de 93,7 ml/año (IC del 95 %: 44,8-142,7). En INPULSIS-2 se observó un aumento en el tiempo hasta la primera exacerbación. (Laurenson et al., 2016)

B

En un estudio prospectivo, se administró Nintedanib a 108 pacientes con FPI, de los cuales 51 (47 %) tenían enfermedad avanzada (FVC <50 % del valor previsto o DLCO <30 % del valor previsto) [67].

1b

La tasa de progresión de la enfermedad (disminución absoluta ≥ 10 % en la CVF durante 12 meses) en el grupo de enfermedad avanzada disminuyó en los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento, en comparación con los 12 meses anteriores. Las disminuciones en FVC y DLCO en el grupo avanzado fueron paralelas a las del grupo de enfermedad no avanzada. (Yoon et al., 2018)

B

Un estudio observacional separado de 41 pacientes con FPI avanzada (FVC \leq 50 % del valor teórico y/o DLCO \leq 35 % del valor previsto) comparó la disminución de la función pulmonar durante el tratamiento con Nintedanib con los seis meses anteriores al inicio.

3a

La disminución de la DLCO (tanto absoluta como porcentual prevista) fue menor durante el tratamiento con Nintedanib que en el periodo previo al tratamiento, pero no se observaron diferencias en la disminución de la FVC. (Harari et al., 2018)

B

Características de la Pirfenidona

La Pirfenidona es un agente antifibrótico que inhibe la síntesis de colágeno estimulada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), disminuye la matriz extracelular y bloquea la proliferación de fibroblastos in vitro.

2b

Los hallazgos patológicos predominantes en la FPI son focos de fibroblastos, depósito de colágeno e infiltración mínima de células inflamatorias, lo que aumenta la posibilidad de que los agentes antifibróticos puedan ralentizar la tasa de progresión de la enfermedad. (Hunninghake & Kalica, 1995; Scotton & Chambers, 2007)

B

Eficacia de la Pirfenidona

1b

En el ensayo Assessment of Pirfenidona To Confirm Efficacy And Safety In Idiopathic Pulmonar Fibrosis (ASCEND), 555 pacientes con FPI fueron asignados al azar para recibir Pirfenidona oral (2403 mg por día) o placebo durante 52 semanas. (King et al., 2014)

A

La Pirfenidona resultó en una reducción significativa en la tasa de disminución de un año en la FVC; la proporción de pacientes en el grupo de Pirfenidona que tuvo una disminución de 10% o más en el porcentaje de CVF predicha o que fallecieron se redujo en un 48 % en comparación con el grupo de placebo.

Casi el 23 % del grupo de Pirfenidona no experimentó una disminución en el porcentaje de FVC prevista en la semana 52, en comparación con el 10 % del grupo de placebo, lo que representa un aumento de más del 133 % en la proporción de pacientes sin evidencia de disminución de la FVC.

Como criterios de valoración secundarios, la Pirfenidona redujo la tasa de disminución de la diferencia de caminata de seis minutos y mejoró la supervivencia libre de progresión en comparación con el placebo, pero no redujo la disnea. (Noble et al., 2011)

La Pirfenidona disminuyó la muerte por cualquier causa en relación con el placebo. Dado que el ensayo ASCEND tuvo una duración de 52 semanas, el análisis de supervivencia combinado solo consideró los datos de las primeras 52 semanas de los ensayos CAPACITY (que tuvieron una duración de 72 semanas).

1a

Un análisis agrupado separado que consideró todos los datos disponibles sobre la mortalidad por todas las causas mostró una tendencia a favor de la Pirfenidona, pero no fue estadísticamente significativa (estimación de Kaplan-Meier 0,75, IC del 95 %: 0,51-1,11). (Noble et al., 2011)

A

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado de Pirfenidona (1800 mg/día) versus placebo en 107 pacientes con FPI. (Azuma et al., 2005)

En él se evaluó el cambio en la saturación de oxígeno más baja por oximetría de pulso (SpO₂) durante una prueba de ejercicio de seis minutos, el criterio principal de valoración, no fue significativamente diferente entre los dos grupos desde el inicio hasta los seis meses (+0,6 frente a -0,5 por ciento) y nueve meses (+0,5 frente a -0,9 por ciento).

En un subgrupo pre especificado de pacientes que mantuvieron la SpO₂ >80 % durante una prueba de esfuerzo de seis minutos al inicio del estudio, se observó una mejora significativa en el grupo de Pirfenidona en la SpO₂ más baja. Eso ocurrió durante una prueba de ejercicio de seis minutos a los seis meses (+0,5 frente a -1,9 por ciento) y nueve meses (+0,5 frente a -1,6 por ciento), lo que sugiere que puede haber un mayor beneficio en pacientes cuya enfermedad es menos grave.

En el mismo ensayo, se demostró un efecto positivo del tratamiento en los criterios de valoración secundarios, incluido un aumento en las mediciones de la capacidad vital (VC) a los nueve meses (-0,03 frente a -0,13 litros) y menos episodios de exacerbación aguda de la FPI (14 % frente a ninguno).

El ensayo se abortó a favor del tratamiento con Pirfenidona debido a la disminución del número de exacerbaciones agudas en el grupo de Pirfenidona.

1a

En un ensayo multicéntrico separado, 275 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: Pirfenidona 1800 mg por día, 1200 mg por día o placebo. (Taniguchi et al., 2010)

A

El criterio principal de valoración, el cambio en la CV, se evaluó a las 52 semanas; el criterio de valoración secundario fue la supervivencia libre de progresión. La disminución de la VC fue solo ligeramente menor en el grupo de Pirfenidona en dosis alta en comparación con el placebo, pero la diferencia fue estadísticamente significativa.

El tiempo de supervivencia libre de progresión fue ligeramente más prolongado en el grupo de Pirfenidona en dosis altas en comparación con el grupo de placebo.

1a

Un análisis combinado de los datos de los estudios ASCEND y CAPACITY 004 y 006 demostró que los pacientes tratados con Pirfenidona durante un año tenían >40 % menos probabilidades de alcanzar el umbral de una caída del 10 % en la FVC o la muerte y un 38 % menos probabilidades de progresar en comparación con los del placebo. (Noble et al., 2016)

A

1b

Un análisis agrupado de las poblaciones de pacientes combinadas de los tres ensayos globales aleatorizados de fase 3 de Pirfenidona versus placebo (CAPACITY 004 y 006 y ASCEND) y un metaanálisis de dos ensayos japoneses mostró una reducción en la mortalidad por todas las causas emergentes del tratamiento, idiopática -mortalidad relacionada con la fibrosis pulmonar y mortalidad relacionada

A

con la fibrosis pulmonar idiopática emergente del tratamiento para la terapia con Pirfenidona en comparación con el placebo. (Nathan et al., 2017)

Efectos de la Pirfenidona en la enfermedad más avanzada

1b

Los estudios de Pirfenidona en pacientes con enfermedad más avanzada son limitados, ya que estos pacientes fueron excluidos en los ensayos fundamentales descritos anteriormente. Sin embargo, los datos posteriores sugieren que la eficacia de la Pirfenidona para frenar la disminución de la FVC es similar en todo el rango de gravedad de la enfermedad. (Costabel et al., 2019; Richeldi et al., 2017; Tzouveleakis et al., 2017; Yoon et al., 2019)

A

Dosis y administración de la Pirfenidona

La dosis de Pirfenidona varía hasta 40 mg/kg por día (hasta un máximo de 2403 mg por día) en tres dosis divididas. La Pirfenidona se inicia a una dosis de 267 mg (1 cápsula) tres veces al día.

2c

Después de una semana, la dosis se aumenta a 534 mg (dos cápsulas) tres veces al día, y después de la segunda semana a la dosis completa de 801 mg (tres cápsulas) tres veces al día. La Pirfenidona siempre debe tomarse con alimentos. (FDA & CDER, 2022)

B

1b

Los efectos secundarios más comunes incluyen sarpullido (30%), fotosensibilidad (9%), náuseas (36%), diarrea (26%), malestar abdominal (24 %), dispepsia (19 %), anorexia (13 %) y fatiga (26%). (FDA & CDER, 2022)

B

Otros posibles efectos secundarios incluyen diarrea, estreñimiento, picazón, piel seca, hiperpigmentación, dolor de cabeza y debilidad. Aunque la mayoría de las erupciones son menores, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos. La confirmación de cualquiera de estas reacciones excluye el tratamiento posterior con Pirfenidona.

1b

La enfermedad hepática inducida por fármacos puede ocurrir y varía desde elevaciones leves en PFH hasta lesiones hepáticas graves o fatales. (FDA & CDER, 2022)

B

Elevaciones en PFG tres veces el límite superior de lo normal o superior ocurrieron en el 4 por ciento de los pacientes en ensayos de fase 3. (FDA & CDER, 2022)

Todas las elevaciones de PFH se resolvieron con la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento. Las LFT (p. ej., ALT, AST, bilirrubina) deben obtenerse antes del inicio de la terapia y a intervalos regulares durante la terapia (p. ej., aproximadamente mensualmente durante los primeros seis meses y a intervalos de tres meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado). (FDA & CDER, 2022)

2c

Las elevaciones de ALT y/o AST pueden requerir una reducción o interrupción de la dosis. En la insuficiencia renal, hay una acumulación de metabolitos potencialmente activos. (Togami et al., 2013)

B

Con base en estos datos, los reguladores europeos no recomiendan el uso de Pirfenidona en pacientes con CrCl <30 ml/min; la información de prescripción de los Estados Unidos sugiere una estrecha vigilancia y la posible necesidad de ajustar la dosis.

2b

En ensayos abiertos pequeños que incluyeron pacientes con eGFR de 15 a 30 ml/min/1,73 m², los perfiles de efectos secundarios fueron similares a los de los pacientes sin insuficiencia renal, pero las tasas de abandono fueron altas (35 a 45 por ciento), incluso después de la reducción de la dosis. (Cho et al., 2007; Sharma et al., 2011)

B

Se indica una titulación más lenta (la dosis aumenta cada dos o tres semanas) en el contexto de CrCl <30 ml/min y no se debe administrar Pirfenidona a pacientes con CrCl <15 ml/min o pacientes en diálisis.

1b

La dosis de Pirfenidona debe reducirse en presencia de inhibidores potentes o moderados de CYP1A2 (por ejemplo: Fluvoxamina, Ciprofloxacina). (FDA & CDER, 2022)

B

Cuidados de soporte

1c

Los componentes más importantes de la atención de apoyo para los pacientes con FPI son el suministro de oxígeno suplementario, cuando sea necesario, plan educacional, incluidos los consejos para dejar de fumar, la rehabilitación pulmonar y la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y la influenza. (National Institute for Health and Care Excellence, 2013; Raghu et al., 2011)

A

Oxígeno suplementario

Prácticamente todos los pacientes con FPI eventualmente requerirán oxígeno suplementario inicialmente solo con el esfuerzo y luego de forma continua. La oxigenoterapia debe prescribirse para permitir el mantenimiento de la actividad normal y posiblemente para prevenir o retrasar la aparición de hipertensión pulmonar secundaria en pacientes hipoxémicos.

Las indicaciones para la oxigenoterapia continua a largo plazo para pacientes con enfermedad pulmonar crónica incluyen:

- Presión de oxígeno arterial (PaO_2) inferior o igual a 55 mmHg (7,32 kPa), o una saturación de oxígeno del pulso (SpO_2) inferior o igual al 88 por ciento.
- PaO_2 inferior o igual a 59 mmHg (7,85 kPa), o una SpO_2 inferior o igual al 89%, si hay evidencia de cor pulmonale, insuficiencia cardíaca derecha o eritrocitosis (hematocrito >55 por ciento).

Para los pacientes con oxigenación normal despiertos, se puede indicar el uso de oxígeno durante el sueño si se observa alguno de los siguientes signos durante el sueño:

- La PaO_2 es de 55 mmHg o menos, la SpO_2 es del 88 por ciento o menos.

1a

- La PaO₂ disminuye más de 10 mmHg y/o la SpO₂ disminuye más del 5 por ciento con signos o síntomas de hipoxemia nocturna (por ejemplo, deterioro de la función cognitiva, dolores de cabeza matutinos, inquietud o insomnio). (Lacasse et al., 2018)

A

Plan educacional

2c

Los resultados de una encuesta sobre la experiencia de los pacientes con FPI sugieren que se necesita mejorar la educación y la comunicación sobre el diagnóstico y el tratamiento de la FPI. (Collard et al., 2007)

B

Para los pacientes con FPI progresiva, parte de la educación debe incluir una discusión sobre temas relacionados con el final de la vida y directivas anticipadas. (Patient experiences with pulmonary fibrosis).

Rehabilitación pulmonar

La mayoría de los datos que respaldan el uso de la rehabilitación pulmonar en el tratamiento de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas provienen del estudio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

2c

Varios estudios también respaldan el uso de la rehabilitación pulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial. (Ferreira et al., 2009; Holland et al., 2008)

B

Como ejemplo, en una serie de 113 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, se encontró una reducción significativa de la disnea y una mejora en

la distancia de caminata de seis minutos después de participar en un programa de rehabilitación pulmonar.

2c

Intervenir en la prevención de infecciones pulmonares y exacerbaciones agudas ya que las infecciones pulmonares son mal toleradas en pacientes con FPI. (Marcon et al., 2021; Zhao et al., 2022)

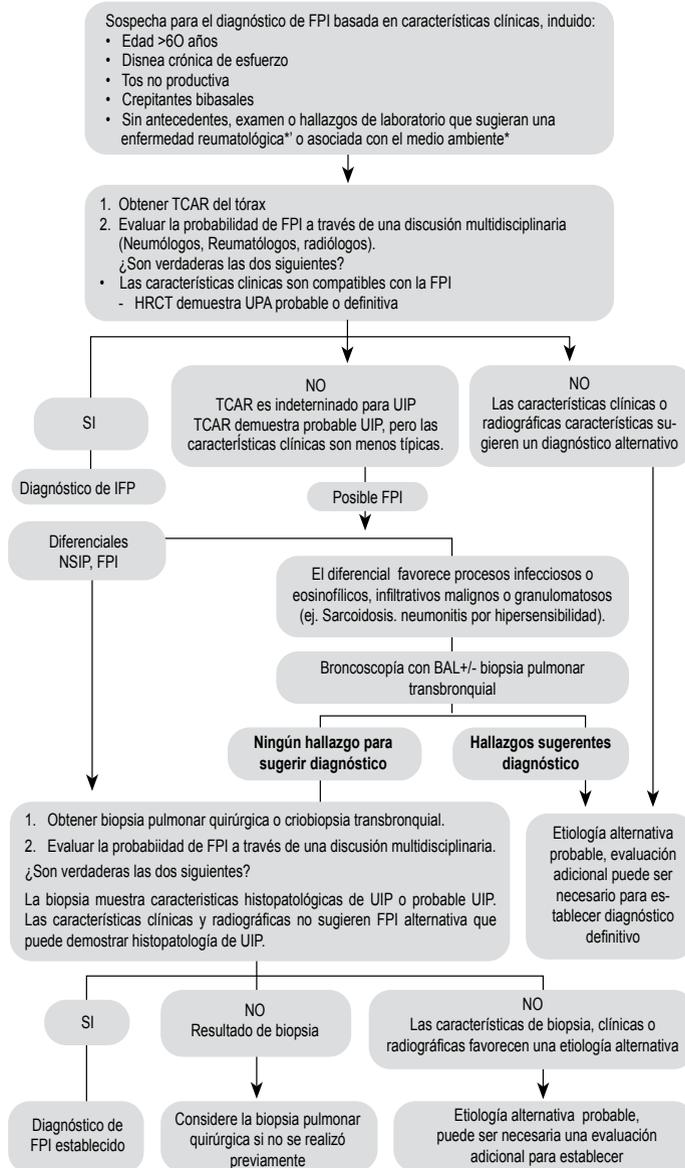
B

Además del efecto agudo sobre la función pulmonar, la infección pulmonar puede provocar una exacerbación aguda de la FPI.

Vacunación contra infecciones respiratorias, incluyendo:

- *Streptococcus pneumoniae*, independientemente de la edad.
- Influenza (anual)
- *Bordetella pertussis* (cada 10 años)
- COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019)

5. Anexo



Fuente: Tomado de Manifestaciones Clínica y Diagnóstico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática, UPTODATE. Modificada por grupo de desarrollo

6. Glosario

Fibrosis	Formación patológica de tejido fibroso en un órgano del cuerpo.
Idiopática	Enfermedad de origen desconocido.
Anticuerpos	Se trata de una proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta elementos dañinos, llamados antígenos.
Antifibróticos	La terapia antifibrótica, tiene como objetivo detener el deterioro de la función pulmonar.
Disnea de esfuerzo	Malestar respiratorio (fatiga) que aparece con actividades que normalmente no causan este tipo de malestar.
Enfermedad autoinmune	Patologías por las que el sistema inmunitario del cuerpo afecta los tejidos sanos propios debido a que los confunde con tejidos ajenos.
Enfermedades intersticiales	Patologías respiratorias que causan inflamación y/o cicatrización de los pulmones.
Espirometría	Análisis indoloro que mide el volumen y ritmo del flujo de aire dentro de los pulmones.
Insuficiencia cardíaca	Incapacidad del corazón para enviar sangre oxigenada que satisfaga las necesidades del organismo.
Oximetría	Forma de medir el oxígeno que se encuentra en la sangre. De 95 a 100% se considera normal.

Oxigenoterapia	Respiración asistida que provee de oxígeno mediante una cámara o sistema presurizado, permitiendo que los pulmones acumulen oxígeno.
Rehabilitación pulmonar	Consiste en el uso del ejercicio supervisado, la educación, el apoyo y la intervención conductual para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen EPOC.
Tabaquismo	Adicción al tabaco provocada, principalmente, por la nicotina.
Toracoscopia asistida	Procedimiento utilizado para diagnosticar y tratar muchas afecciones que involucran el área del tórax. Se realiza utilizando una cámara de video toracoscopio.

7. Referencias bibliográficas

- Arakawa, H., & Honma, K. (2011). Honeycomb Lung: History and Current Concepts. *American Journal of Roentgenology*, 196(4), 773-782. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4873>
- Azuma, A., Nukiwa, T., Tsuboi, E., Suga, M., Abe, S., Nakata, K., Taguchi, Y., Nagai, S., Itoh, H., Ohi, M., Sato, A., & Kudoh, S. (2005). Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(9), 1040-1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
- Baumgartner, K. B., Samet, J. M., Stidley, C. A., Colby, T. V., & Waldron, J. A. (1997). Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(1), 242-248. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001319>
- Carlos, W. G., Streck, M. E., Wang, T. S., Patel, H., Raghu, G., Wilson, K. C., & Thomson, C. C. (2016). Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(1), 115-117. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201510-713CME>
- Caroa Fabian, Buendía –Roldán Ivette, Noriega–Aguirre Lorena, Alberti María, Amaral Alejandro, Arbo Guillermo, Auterio Santiago, Bermúdez Anibal, Curbelo Pablo, Diaz Verduzco Manuel

De Jesús, De La Fuente Isabel, Enghelmayer Juan, Fernández Martín, Florenzano Matias, Guillén Fernando, Kairalla Ronaldo, Liberto Yuri, Matiz Carlos, Mejia Mayra, ... Grupo de estudio REFIPI. (2023). Registro Latinoamericano de Fibrosis Pulmonar Idiopática (REFIPI): Características Clínicas, Evolución y Tratamiento. *International Journal of Respiratory Society of Pulmonology and Thoracic Surgery*, 58, 794-801. <https://www.archbronconeumol.org/en-latin-american-registry-idiopathic-pulmonary-articulo-S0300289622003295>

Cho, M. E., Smith, D. C., Branton, M. H., Penzak, S. R., & Kopp, J. B. (2007). Pirfenidone Slows Renal Function Decline in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(5), 906-913. <https://doi.org/10.2215/CJN.01050207>

Chung, J. H., & Lynch, D. A. (2016). The Value of a Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Radiology, Pathology, and Clinical Correlation. *American Journal of Roentgenology*, 206(3), 463-471. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15627>

Collard, H. R., Tino, G., Noble, P. W., Shreve, M. A., Michaels, M., Carlson, B., & Schwarz, M. I. (2007). Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 101(6), 1350-1354. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.10.002>

Costabel, U., Albera, C., Glassberg, M. K., Lancaster, L. H., Wuyts, W. A., Petzinger, U., Gilberg, F., Kirchgaessler, K.-U., & Noble, P. W. (2019). Effect of pirfenidone in patients with more advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 20(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1021-2>

Coultas, D. B., Zumwalt, R. E., Black, W. C., & Sobonya, R. E. (1994). The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150(4), 967-972. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>

FDA, & CDER. (2022). *Highlights of Prescribing Information ESBRIET (Pirfenidone)*. www.fda.gov/medwatch.

Fernández Pérez, E. R., Travis, W. D., Lynch, D. A., Brown, K. K., Johannson, K. A., Selman, M., Ryu, J. H., Wells, A. U., Tony Huang, Y.-C., Pereira, C. A. C., Scholand, M.-B., Villar, A., Inase, N., Evans, R. B., Mette, S. A., & Frazer-Green, L. (2021). Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 160(2), e97-e156. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066>

Ferreira, A., Garvey, C., Connors, G. L., Hilling, L., Rigler, J., Farrell, S., Cayou, C., Shariat, C., & Collard, H. R. (2009). Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*, 135(2), 442-447. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1458>

- Gribbin, J., Hubbard, R. B., Le Jeune, I., Smith, C. J. P., West, J., & Tata, L. J. (2006). Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*, *61*(11), 980-985. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062836>
- Gruden, J. F., Panse, P. M., Leslie, K. O., Tazelaar, H. D., & Colby, T. V. (2013). UIP Diagnosed at Surgical Lung Biopsy, 2000-2009: HRCT Patterns and Proposed Classification System. *American Journal of Roentgenology*, *200*(5), W458-W467. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9437>
- Harari, S., Caminati, A., Poletti, V., Confalonieri, M., Gasparini, S., Lacedonia, D., Luppi, F., Pesci, A., Sebastiani, A., Spagnolo, P., Vancheri, C., Balestro, E., Bonifazi, M., Cerri, S., De Giacomi, F., Della Porta, R., Foschino Barbaro, M. P., Fui, A., Pasquinelli, P.... Rottoli, P. (2018). A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, *95*(6), 433-440. <https://doi.org/10.1159/000487711>
- Hodgson, U., Pulkkinen, V., Dixon, M., Peyrard-Janvid, M., Rehn, M., Lahermo, P., Ollikainen, V., Salmenkivi, K., Kinnula, V., Kere, J., Tukiainen, P., & Laitinen, T. (2006). ELMOD2 Is a Candidate Gene for Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The American Journal of Human Genetics*, *79*(1), 149-154. <https://doi.org/10.1086/504639>
- Hodnett, P.A., & Naidich, D.P. (2013). Fibrosing Interstitial Lung Disease. A Practical High-Resolution

Computed Tomography-based Approach to Diagnosis and Management and a Review of the Literature. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(2), 141-149. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1544CI>

Holland, A. E., Hill, C. J., Conron, M., Munro, P., & McDonald, C. F. (2008). Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*, 63(6), 549-554. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.088070>

Hubbard, R., Lewis, S., Richards, K., Johnston, I., & Britton, J. (1996). Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *The Lancet*, 347(8997), 284-289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90465-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90465-1)

Hunninghake, G. W., & Kalica, A. R. (1995). Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(3), 915-918. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.3.7881692>

Kelly, B. G., Lok, S. S., Hasleton, P. S., Egan, J. J., & Stewart, J. P. (2002). A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(4), 510-513. <https://doi.org/10.1164/rccm.2103058>

King, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K.,

Gorina, E., Hopkins, P. M., Kardatzke, D., Lancaster, L., Lederer, D. J., Nathan, S. D., Pereira, C. A., Sahn, S. A., Sussman, R., Swigris, J. J., & Noble, P. W. (2014). A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 370(22), 2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>

Kitamura, H., Ichinose, S., Hosoya, T., Ando, T., Ikushima, S., Oritsu, M., & Takemura, T. (2007). Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis—Elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathology - Research and Practice*, 203(8), 575-585. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.04.008>

Lacasse, Y., Tan, A.-Y. M., Maltais, F., & Krishnan, J. A. (2018). Home Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(10), 1254-1264. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0382CI>

Lama, V. N., Flaherty, K. R., Toews, G. B., Colby, T. V., Travis, W. D., Long, Q., Murray, S., Kazerooni, E. A., Gross, B. H., Lynch, J. P., & Martinez, F. J. (2003). Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(9), 1084-1090. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-219OC>

- Laurenson, S., Sidhu, R., Goodall, M., & Adler, A. I. (2016). NICE guidance on nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(3), 176-177. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00022-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00022-9)
- Marcon, A., Schievano, E., & Fedeli, U. (2021). Mortality Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northeastern Italy, 2008-2020: A Multiple Cause of Death Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7249. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147249>
- Miyake, Y., Sasaki, S., Yokoyama, T., Chida, K., Azuma, A., Suda, T., Kudoh, S., Sakamoto, N., Okamoto, K., Kobashi, G., Washio, M., Inaba, Y., & Tanaka, H. (2005). Occupational and Environmental Factors and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. *The Annals of Occupational Hygiene*. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meh090>
- Nathan, S. D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Kardatzke, D. R., Daigl, M., Kirchgaessler, K.-U., Lancaster, L. H., Lederer, D. J., Pereira, C. A., Swigris, J. J., Valeyre, D., & Noble, P. W. (2017). Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(1), 33-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30326-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30326-5)
- National Institute for Health and Care Excellence. (2013). *Idiopathic pulmonary fibrosis in adults*:

diagnosis and management Clinical guideline.
www.nice.org.uk/guidance/cg163

Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., Fishman, R. S., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Lancaster, L., Lederer, D. J., Leff, J. A., Nathan, S. D., Pereira, C. A., Swigris, J. J., Valeyre, D., & King, T. E. (2016). Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *European Respiratory Journal*, *47*(1), 243-253. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>

Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Glassberg, M. K., Kardatzke, D., King, T. E., Lancaster, L., Sahn, S. A., Swartzberg, J., Valeyre, D., & du Bois, R. M. (2011). Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet*, *377*(9779), 1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)

Petnak, T., Lertjitbanjong, P., Thongprayoon, C., & Moua, T. (2021). Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, *160*(5), 1751-1763. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.049>

PubChem. (2019). *Approved product information Nintedanib*. National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nintedanib>

Raghu, G. (2006). High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 27(1), 136-142. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00037005>

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., Lynch, D. A., Ryu, J. H., Swigris, J. J., Wells, A. U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., ... Schünemann, H. J. (2011). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(6), 788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>

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., Flaherty, K. R., Wells, A., Martinez, F. J., Azuma, A., Bice, T. J., Bouros, D., Brown, K. K., Collard, H. R., Duggal, A., ... Wilson, K. C. (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(5), e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>

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., Molina-Molina, M., Myers, J. L., Nicholson, A. G., Ryerson, C.

J., Strek, M. E., Troy, L. K., Wijsenbeek, M., Mammen, M. J., Hossain, T., ... Wilson, K. C. (2022). Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205(9), e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

Raghu, G., Weycker, D., Edelsberg, J., Bradford, W. Z., & Oster, G. (2006). Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(7), 810-816. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-1630C>

Raimundo, K., Chang, E., Broder, M. S., Alexander, K., Zazzali, J., & Swigris, J. J. (2016). Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 16(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0165-1>

Richeldi, L., Collard, H. R., & Jones, M. G. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, 389(10082), 1941-1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)

Richeldi, L., Kreuter, M., Selman, M., Crestani, B., Kirsten, A.-M., Wuyts, W. A., Xu, Z., Bernois, K., Stowasser, S., Quaresima, M., & Costabel, U. (2018). Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib:

results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*, 73(6), 581-583. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209701>

Scotton, C. J., & Chambers, R. C. (2007). Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest*, 132(4), 1311-1321. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2568>

Sharma, K., Ix, J. H., Mathew, A. V., Cho, M., Pflueger, A., Dunn, S. R., Francos, B., Sharma, S., Falkner, B., McGowan, T. A., Donohue, M., RamachandraRao, S., Xu, R., Fervenza, F. C., & Kopp, J. B. (2011). Pirfenidone for Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(6), 1144-1151. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010101049>

Søyseth, V., Aaløkken, T. M., Mynarek, G., Naalsund, A., Strøm, E. H., Scott, H., & Kolbenstvedt, A. (2015). Diagnosis of biopsy verified usual interstitial pneumonia by computed tomography. *Respiratory Medicine*, 109(7), 897-903. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.008>

Taniguchi, H., Ebina, M., Kondoh, Y., Ogura, T., Azuma, A., Suga, M., Taguchi, Y., Takahashi, H., Nakata, K., Sato, A., Takeuchi, M., Raghu, G., Kudoh, S., & Nukiwa, T. (2010). Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 35(4), 821-829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>

Togami, K., Kanehira, Y., & Tada, H. (2013). Possible Involvement of Pirfenidone Metabolites in the

Antifibrotic Action of a Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(10), 1525-1527. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00452>

Tzouveleakis, A., Ntlios, P., Karampitsakos, T., Tzilas, V., Anevlavis, S., Bouros, E., Steiropoulos, P., Koulouris, N., Stratakos, G., Froudarakis, M., & Bouros, D. (2017). Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A real-world observational study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 46, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.08.011>

Wells, A. U. (2013). Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*, 22(128), 158-162. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001213>

Wollin, L., Wex, E., Pautsch, A., Schnapp, G., Hostettler, K. E., Stowasser, S., & Kolb, M. (2015). Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 45(5), 1434-1445. <https://doi.org/10.1183/09031936.00174914>

Yoon, H.-Y., Kim, D. S., & Song, J. W. (2019). Efficacy and Safety of Pirfenidone in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 97(3), 242-251. <https://doi.org/10.1159/000492937>

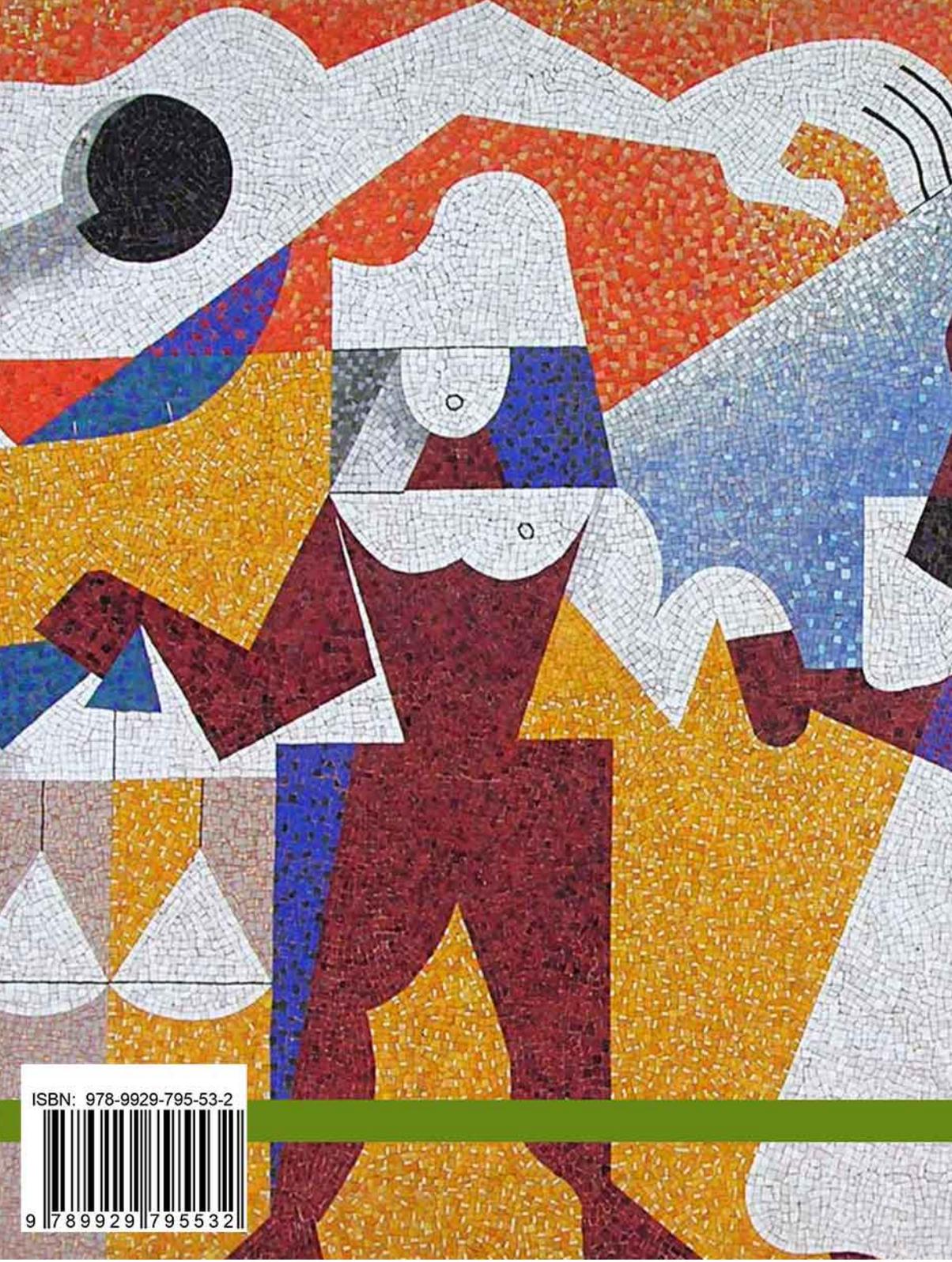
Yoon, H.-Y., Park, S., Kim, D. S., & Song, J. W. (2018). Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory*

Research, 19(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0907-8>

Zhao, J., Metra, B., George, G., Roman, J., Mallon, J., Sundaram, B., Li, M., & Summer, R. (2022). Mortality among Patients with COVID-19 and Different Interstitial Lung Disease Subtypes: A Multicenter Cohort Study. *Annals of the American Thoracic Society*, 19(8), 1435-1437. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202202-137RL>



7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224



ISBN: 978-9929-795-53-2



9 789929 795532