

Artículos originales

Fibrosis pulmonar idiopática. Características clínicas de un registro en Panamá. 2017-2020

[Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical characteristics of a registry in Panama. 2017-2020]

Lorena Noriega-Aguirre¹ Eric Guevara², Raúl Jiménez¹, Fabio Jaramillo¹, Fernando Márquez¹, Tarsicio Perea³, Eduardo Hevia⁴

¹Centro de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Respiratorias (CEDITER), Ciudad de Panamá, Panamá, ²Consultorios América, Ciudad de Panamá, Panamá, ³Instituto de Neumología y Alergias (INASA); Ciudad de Panamá, Panamá, ⁴Clínica Hevia; Ciudad de Panamá, Panamá.

Palabras Claves:

Fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, Neumonía intersticial.

Keywords:

Idiopathic pulmonary fibrosis, Interstitial lung disease, interstitial pneumonia.

Correspondencia a:

Lorena Noriega-Aguirre

Correo electrónico:

lonoriega@gmail.com

Recibido:

25 de septiembre de 2021

Aceptado:

27 de noviembre de 2021

Publicado:

24 de diciembre de 2021

Aspectos bioéticos:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés y que el trabajo fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad de Panamá.

Financiamiento:

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo, y que la información cruda se compartirá a solicitud.

Uso y reproducción:

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento escrito del editorial.

Resumen

Introducción: La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad rara, asociada al envejecimiento, con una alta tasa de mortalidad entre los 2.5 a 3 años. El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica y la confirmación del patrón de neumonía intersticial usual, en tomografía del tórax o en biopsia pulmonar; el tratamiento actual se basa en fármacos anti fibróticos. **Material y método:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo y prospectivo tipo registro, de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, que estuviesen en seguimiento por médicos especialistas en neumología en 4 consultorios privados de la ciudad de Panamá entre el 2017 y el 2020. **Resultado:** Se evaluaron 32 pacientes, edad media de 69 años (rango 53 – 91); 18/32 (56.3%) fueron masculinos, y de estos, 16/18 (88.9%) eran fumadores. Los crepitantes tipo velcro subescapulares se encontraron en 29/32 (90.6%). El patrón de neumonía intersticial usual en tomografía se encontró en 30/32 (93.7%), y 2/32 (6.3%) en biopsia. Los medicamentos anti fibróticos fueron usados en 6/32 (18.6%); el 50% usó nintedanib y el 50% pirfenidona. Fallecieron 4/32 (12.5%) pacientes en el periodo de estudio. **Conclusión:** La fibrosis pulmonar idiopática es frecuente en mayores de 50 años, principalmente varones, con historial de tabaquismo y reflujo gastroesofágico. Los crepitantes tipo velcro subescapulares son un hallazgo frecuente. El diagnóstico se realizó en su mayoría con tomografía de tórax de alta resolución; la difusión de monóxido de carbono y la saturación en la caminata de 6 minutos son las pruebas funcionales más alteradas. Menos de un tercio de los pacientes recibe tratamiento con anti fibróticos.

Abstract

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis is a rare disease, associated with aging, with a high mortality rate between 2.5 to 3 years. Diagnosis is made with clinical suspicion and confirmation of the usual interstitial pneumonia pattern in chest tomography or lung biopsy; current treatment is based on antifibrotic drugs. **Methods:** A descriptive and prospective registry-type study was carried out on patients with idiopathic pulmonary fibrosis who were being followed up by pulmonology specialists in 4 private practices in Panama City between 2017 and 2020. **Results:** 32 patients were evaluated, mean age 69 years (range 53 - 91); 18/32 (56.3%) were male, and of these, 16/18 (88.9%) were smokers. Subscapularis velcro-type crackles were found in 29/32 (90.6%). The usual interstitial pneumonia pattern on CT was found in 30/32 (93.7%), and 2/32 (6.3%) on biopsy. Antifibrotic drugs were used in 6/32 (18.6%); 50% used nintedanib and 50% pirfenidone. Four/32 (12.5%) patients died during the study period. **Conclusion:** Idiopathic pulmonary fibrosis is frequent in patients older than 50 years, mainly males, with a history of smoking and gastroesophageal reflux. Subscapular Velcro-like crackles are a frequent finding. Diagnosis was mostly made with high-resolution chest CT; carbon monoxide diffusion and 6-minute walk saturation are the most altered functional tests. Less than one third of patients receive treatment with antifibrotic drugs.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad rara, con una prevalencia que varía entre 10 a 60 por cada 100,000 habitantes [1,2]. Está asociada con el envejecimiento, presentándose en mayores de 50 años; su incidencia y prevalencia aumenta con la edad [1,3,4]. Es más frecuente en el sexo masculino, con una relación 2:1 respecto al femenino [5,6]. La tasa de mortalidad es alta, con una supervivencia de apenas 2.5 a 3 años desde el momento del diagnóstico, siendo peor que muchos tipos de cáncer [7,8].

Para el diagnóstico se consideran la presencia de diferentes factores de riesgo, como: predisposición genética, tabaquismo, siendo este el más importante y frecuente, y el reflujo gastroesofágico [9,10]. Es necesario descartar otras enfermedades intersticiales, como las asociadas a enfermedades reumatológicas, neumonitis por hipersensibilidad, toxicidad por fármacos, entre otras [11,12,13].

En los estudios diagnósticos complementarios, se requiere tener un patrón de neumonía intersticial usual (UIP), en la tomografía del tórax de alta resolución o en la biopsia pulmonar [9,14,15].

El tratamiento actual implica medidas farmacológicas y no farmacológicas. Los únicos medicamentos aprobados a la fecha para su tratamiento son los anti fibróticos, como el nintedanib y la pirfenidona. Adicionalmente, se recomienda tratar reflujo gastroesofágico y las comorbilidades [16,17,18,19].

El tratamiento no farmacológico incluye rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia, inmunizaciones contra neumococo, influenza y ahora COVID-19, y el trasplante pulmonar, el cual se considera el tratamiento definitivo, que no está disponible en muchos países latinoamericanos, incluyendo Panamá. En las fases avanzadas de la enfermedad, se considera tratamiento paliativo multidisciplinario con soporte psicológico al paciente y al núcleo familiar [18,19,20,21,22].

En la evaluación inicial y en el seguimiento clínico, se requieren pruebas de función pulmonar que incluyen capacidad vital forzada (FVC), difusión de monóxido de carbono (DLCO) y caminata de 6 minutos [18,20,23,24].

El objetivo del presente estudio, tipo registro, fue describir las características clínicas de una cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado en la Ciudad de Panamá, entre el 2017 y el 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo y prospectivo, de tipo registro de pacientes, con diagnóstico confirmado de fi-

brosis pulmonar idiopática. Se consideró diagnóstico confirmado si cumplían con los criterios de la guía de la práctica clínica del 2013, corroborados según criterios de la guía de la práctica clínica del 2018 y que incluyen: ser hombre o mujer mayor de 50 años, con tos y disnea progresivos en el tiempo, presencia de crepitantes tipo velcro en la auscultación pulmonar, con o sin datos de hipocratismo digital y que presentara un patrón típico de neumonía intersticial usual ya sea en tomografía del tórax de alta resolución o en biopsia pulmonar. Que además se hubiesen descartado otras causas de enfermedad fibrosante del pulmón, como las reumatológicas, neumonitis por hipersensibilidad, exposición a fármacos o drogas, entre otras [9].

Se realizó un muestreo por conveniencia, donde se incluyeron pacientes nuevos, o que estuvieran en seguimiento por médicos especialistas en Neumología, en 4 consultorios privados en la Ciudad de Panamá, entre enero de 2017 a diciembre de 2020.

De cada paciente se registraron las siguientes variables: sexo, edad, antecedente de tabaquismo y otras exposiciones ambientales, antecedentes familiares de fibrosis pulmonar, presencia de síntomas como disnea, tos, artralgias, debilidad muscular, síntomas de reflujo; datos del examen físico como dedos hipocráticos, artritis; presencia de crepitantes tipo velcro en la auscultación pulmonar.

También se estudiaron variables biológicas de laboratorio, incluyendo: marcadores de autoinmunidad como factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares, se registraron datos de las pruebas de función pulmonar como espirometría, difusión de monóxido de carbono y caminata de 6 minutos. Previo a la inclusión en el estudio, cada paciente revisó y firmó el consentimiento informado del estudio.

Para el análisis, se calcularon frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y medianas, con percentil 25-75 para las variables cualitativas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el registro 32 casos de fibrosis pulmonar idiopática, con una edad media de 69 años y un rango entre 53 y 91 años; 18/32 (56.3 %) pacientes fueron del sexo masculino, en los que fue también más frecuente el antecedente de tabaquismo, presente en 16/18 (88.9%).

Los síntomas de reflujo gastroesofágico se encontraron en 17/32 casos (53.1%), siendo similar en hombres y mujeres. Al examen físico, los crepitantes tipo velcro subescapulares fueron el hallazgo más frecuente, en 29/32 (90.6%) del total de casos (Ver tabla 1).

En cuanto al tratamiento con anti fibróticos, 6/32

Tabla 1. Características clínicas categorizadas por sexo, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Panamá 2017-2020.

Característica	Total n/N (%)	Masculino n/N (%)	Femenino n/N (%)
Total n (%)	32 (100)	18 (56.3)	14 (43.8)
Edad Media (Rango)	69.2 (53 – 91)	69.0 (53 - 91)	69.3 (55 -81)
Tabaquismo, n (%)			
- Negativo	14 (43.8)	2 (11.1)	12 (85.7)
- Extabaquismo	18 (56.3)	16 (88.9)	2 (14.3)
- Índice de tabaco-mediana (P25-75)		20 (15-30)	22 (18-25)
Exposición a aves	1 (3.1)	0 (0)	1 (7.1)
Otras exposiciones ambientales	1 (3.1)	0 (0)	1 (7.1)
Antecedentes familiares de Intersticiales	1 (3.1)	0 (0)	1 (7.1)
Síntomas articulares	1 (3.1)	0	1 (7.1)
Debilidad muscular	1 (3.1)	1 (5.6)	0
Reflujo Gastroesofágico, n (%)	17 (53.1)	8 (44.4)	9 (64.3)
Hipocratismo digital, n(%)	12 (37.5)	8 (44.4)	4 (28.6)
Crepitantes velcro, n (%)	29 (90.6)	15 (83.3)	14 (100)
Anticuerpos antinucleares positivos, n (%)	1 (3.1)	0	1 (7.1)
Factor reumatoideo positivo, n (%)	0	0	0
Tomografía con patrón **UIP, n (%)	30 (93.7)	17 (94.4)	13 (92.9)
Biopsia – patrón UIP por Crio-biopsia	2 (6.3)	1 (5.6)	1 (7.1)
***Triple terapia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antifibróticos	6 (18.6)	4 (22.2)	2 (14.3)
• Pirfenidona	3 (9.3)	3 (16.6)	0 (0)
• Nintedanib	3 (9.3)	1 (5.6)	2 (14.3)
Tratamiento anti Reflujo gastroesofágico	18 (56.3)	8 (44.4)	10 (71.4)
Falleció en el periodo del estudio, n (%)	4 (12.5)	3 (16.7)	1 (7.1)

* CAT: Tomografía de tórax de alta resolución; ** UIP: Patrón de neumonía intersticial usual. *** Triple terapia: Esteroides + azatioprina + N-acetilcisteína

(18.6%) pacientes recibía uno de los 2 tratamientos aprobados: 3 nintedanib y 3 pirfenidona. En el periodo del estudio fallecieron 4/32 (12.5%) pacientes (Ver tabla 1), y ninguno de estos recibía anti fibróticos.

El tiempo promedio de síntomas hasta el diagnóstico fue de 10 meses para el sexo masculino, y 11 para el femenino; el índice de disnea de la Medical Research Council (mMRC) fue de 2 para los varones y 3 para mujeres.

Con relación a las pruebas de función pulmonar, la alteración mayor se observó en la difusión de monóxido de carbono, con una mediana de disminución de 63 % en el sexo masculino y 45 % en el femenino, y en el valor de la saturación de hemoglobina más baja durante la caminata de 6 minutos, que fue de 85% en el sexo masculino y 91 % en el sexo femenino (Ver tabla 2).

DISCUSIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad claramente asociada con el envejecimiento, lo cual ha sido demostrado en diversos estudios [6,7]. Todos los casos que se lograron incluir en este trabajo tenían más de 50 años, con un promedio de 69 años de edad, lo que va acorde con la literatura; si consideramos el aumento de la expectativa de vida de la población panameña, es muy probable que esta enfermedad aumente con el devenir de los años, por lo que debemos estar preparados para su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. La asociación al tabaquismo fue más frecuente en los varones que en las mujeres en nuestro medio, lo cual varía con lo descrito en la literatura, en donde no se hace diferencias en relación al

Tabla 2. Duración de síntomas antes de diagnóstico, índice de disnea y función pulmonar, categorizados por sexo, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Panamá 2017-2020.

Característica	Masculino N= 18	Femenino N=14
	Mediana (P25-75)	Mediana (P25-75)
Síntomas en meses	10 (5 -12)	11 (8 -12)
Índice de disnea mMRC	2 (1-3)	3 (2-3)
*TLC litros	4.11 (3.48 -4.25)	2.4 (1.89 -3.19)
TLC %	73 (64 – 84)	60 (53 – 66)
**FVC litros	2.80 (2.21 -3.17)	1.47 (1.28 – 1.93)
FVC %	77 (71 - 87)	61 (50 -75)
***FEV1 litros	2.33 (1.86 -2.76)	1.43 (1.19 -1.73)
FEV1 %	87 (81-93)	66 (50-82)
+VR litros	1.07 (0.74 – 1.67)	0.89 (0.56 -1.28)
VR %	41 (26-59)	44 (30-50)
++DLCO ml/min/mmHg	12.55 (9.00 – 13.40)	8.4 (6.50 -9.10)
DLCO %	63 (43-74)	45 (31-56)
Caminata de 6 minutos metros	360 (240-465)	342 (150-420)
Saturación más baja en caminata de 6 minutos	85 (78 -92)	91 (86 -92)

Valores de función pulmonar en centros ubicados al nivel del mar. *TLC capacidad pulmonar total, **FVC capacidad vital formada; ***FEV1 Volumen espiratorio en el primer segundo, +VR volumen residual, DLCO difusión de monóxido de carbono; ++ Difusión de monóxido de carbono.

tabaquismo y sexo [2,3,5]. La presencia de reflujo gastroesofágico en estos pacientes fue frecuente en nuestra muestra, similar a lo publicado en la literatura [10].

Otro aspecto importante es que pueden pasar muchos meses desde que inician los síntomas hasta que se establece el diagnóstico. En los casos evaluados encontramos un rango entre 5 meses a un año; si consideramos que esta es una enfermedad que tiene una sobrevida de

apenas unos 2.5 a 3 años, se pierde un tiempo valioso al inicio de la enfermedad, cuando se dilata su diagnóstico o no pensamos en ella [1,2]. Un hallazgo clínico temprano, que traduce cambios fibróticos en el pulmón es la presencia de crepitantes tipo velcro subescapulares, que estuvo presente en 29 de los 32 casos estudiados; esta es una herramienta diagnóstica al alcance de todos los médicos de atención primaria y especializada, que debe ser una alerta para empezar el estudio por enfermedad fibrosante pulmonar y descartar fibrosis pulmonar idiopática [17,26].

El algoritmo diagnóstico incluye descartar otras condiciones que produzcan enfermedad fibrosante pulmonar potencialmente progresiva, como la presencia de enfermedades de colágeno, entre estas la esclerosis sistémica, artritis reumatoidea y miopatías inflamatorias, que son muy comunes en nuestro medio [9,11].

Una vez descartadas otras condiciones, la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual en la tomografía de alta resolución o en tejido histopatológico de biopsia de pulmón, es confirmatorio del diagnóstico [9]. En 30 de los 32 casos que evaluamos, el diagnóstico se confirmó con la tomografía; solo 2 tuvieron diagnóstico por biopsia, que fue mediante el método de crio biopsia. Esta es una limitante en nuestro medio, pues no contamos con profesionales especializados en patología pulmonar, por lo que solemos hacer pocas biopsias de pulmón, y podríamos estar perdiendo la oportunidad de diagnósticos más tempranos, sobre todo cuando nos encontramos un patrón de probable o indeterminado para neumonía intersticial usual. [9,27].

Se encontró que en las pruebas de función pulmonar, la difusión de monóxido de carbono DLCO y la saturación de oxígeno durante la caminata de 6 minutos, fueron las pruebas más alteradas, tal como se describe en la literatura global [20,23]. Solo 6 pacientes de los 32, recibieron tratamiento anti fibrótico, con medicamentos como pirfenidona o nintedanib, que son los dos tratamientos aprobados, desde el 2014, para disminución de la progresión de la fibrosis [16,17]. Estos medicamentos no están incluidos en el cuadro básico de medicamentos institucionales y pocas aseguradoras privadas los cubren.

A pesar de que en Panamá existe la ley 28 del 28 de octubre del 2014, que garantiza la protección social a la población que padece de enfermedades raras, poco frecuentes y huérfanas [25], no se ha creado el mecanismo administrativo que permita un proceso expedito y garantice la adquisición de los tratamientos para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática de manera oportuna.

CONCLUSIONES

Encontramos fibrosis pulmonar en mayores de 50 años, principalmente varones, y en ellos, un mayor historial de tabaquismo. El reflujo gastroesofágico fue una comorbili-

dad frecuente en estos casos, y en el examen físico, los crepitantes tipo velcro subescapulares fueron un hallazgo frecuente. El patrón tomográfico de neumonía intersticial usual fue el estudio diagnóstico más frecuente utilizado para confirmar el diagnóstico, y las pruebas de función pulmonar más alteradas fueron, la difusión de monóxido de carbono y la saturación de oxígeno en la caminata de 6 minutos. Menos de un tercio de los pacientes evaluados en nuestro medio recibe tratamiento con anti fibróticos; ninguno de los 4 pacientes que fallecieron en el periodo de estudio recibía anti fibróticos.

Recomendaciones

- La creación de mecanismos en instituciones públicas de salud, para garantizar el acceso a tratamiento a pacientes asegurados y no asegurados con fibrosis pulmonar idiopática, basados en las regulaciones legales locales.
- Promover la conformación de equipos multidisciplinarios con especialistas en Neumología, Reumatología, Radiología y Patología, con interés y formación en patología pulmonar intersticial, que permitan diagnósticos más tempranos y certeros de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática.

REFERENCIAS

- [1] Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015; 46 (3):795-806. DOI: 10.1183/09031936.00185114.
- [2] Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC
- [3] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355-361. DOI: 10.1183/09059180.00002512
- [4] Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1176-1185. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-145OC [5] Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One*. 2016; 3;11(2):e0147072. DOI: 10.1371/journal.pone.0147072.
- [6] Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 25: 483-492. DOI: 10.2147/CLEP.S54815
- [7] Xaubet A, Ancochea J, Molina-Molina M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Fibrosis pulmonar idiopática. Med Clin (Barc)*. 2017; 148 (4): 170-175. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.11.004
- [8] Bennett D, Fossi A, Bargagli E, et al. Mortality on the Waiting List for Lung Transplantation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Single-Centre Experience. *Lung*. 2015; 193 (5): 677-681. DOI: 10.1007/s00408-015-9767-
- [9] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198 (5): e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST
- [10] Bédard Méthot D, Leblanc É, Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019; 155 (1): 33-43. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.038
- [11] Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94 (2): 309-325. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002
- [12] Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1 203 (1): 150-151]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST
- [13] Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res*. 2012; 13 (1): 39. Published 2012 May 31. DOI: 10.1186/1465-9921-13-39
- [14] Fernández F. C, Meneses C. M. 6. Criterios histopatológicos para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática. *rev. chil. enferm. respir*. [Internet]. 9 de enero de 2020 [citado 7 de septiembre de 2021]; 35 (4): 275-7. Disponible en: <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/857> DOI: /10.4067/S0717-73482019000400275
- [15] Díaz P. JC, Palavecino B. T, Pereira R. G. 5. Tomografía computada de alta resolución en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. *rev. chil. enferm. respir*. [Internet]. 9 de enero de 2020 [citado 7 de septiembre de 2021]; 35 (4): 268-74. Disponible en: <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/856> DOI: 10.4067/S0717-73482019000400268
- [16] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Sep 18; 371 (12): 1172]. *N Engl J Med*. 2014; 370 (22): 2083-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582
- [17] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Aug 20; 373 (8): 782]. *N Engl J Med*. 2014; 370 (22): 2071-2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584
- [18] Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline:

- Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1; 192 (5): 644. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (2): e3-e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST
- [19] Caminati A, Lonati C, Cassandro R, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev*. 2019; 28 (153): 190044. Published 2019 Oct 1. DOI: 10.1183/16000617.0044-2019
- [20] Pleasants R, Tighe RM. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2019; 53 (12): 1238-1248. DOI: 10.1177/1060028019862497
- [21] Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020; 288: 198114. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198114
- [22] Akiyama N, Fujisawa T, Morita T, et al. Palliative Care for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: Pulmonary Physicians' View. *J Pain Symptom Manage*. 2020; 60 (5): 933-940. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.06.012
- [23] Valenzuela C. H, Reyes H. M, Pino V. C, Tapia G. M. 11. ¿Cómo realizar el seguimiento de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática?. *rev. chil. enferm. respir*. [Internet]. 9 de enero de 2020 [citado 7 de septiembre de 2021]; 35 (4): 304-7. Disponible en: <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/863> DOI: 10.4067/S0717-73482019000400304
- [24] Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. ALAT 2015. <https://alatorax.org/es/recomendaciones/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-fibrosis-pulmonar-idiopatica-2015>
- [25] Gaceta Oficial digital. Jueves 10 de diciembre del 2015. Gobierno de la República de Panamá. https://www.gacetaoficial.gob.pa/pdfTemp/27925_A/GacetaNo_27925a_20151210.pdf
- [26] Moran-Mendoza O, Ritchie T, Aldhaheer S. Fine crackles on chest auscultation in the early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2021 Jul 8 (1): e000815. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000815. PMID: 34233892; PMCID: PMC8264883.
- [27] Castillo, D., Sánchez-Font, A., Pajares, V., Franquet, T., Llatjós, R., Sansano, I., et al por el grupo de trabajo CRIOMPID (2020). Propuesta multidisciplinaria respecto al algoritmo diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática: papel de la criobiopsia transbronquial. *Archivos de bronconeumología*, 56(2), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.07.001>