

DOCUMENT DE POSICIONAMENT

Diagnòstic i Tractament de la Fibrosi Pulmonar Idiopàtica

Març 2024



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARNS



Aquesta entitat dona suport als Objectius de Desenvolupament Sostenible



Presidenta

Carme Monasterio

Coordinadores

Amalia Moreno, Eva Balcells

Revisores

Astrid Crespo, Neus Salord

Correspondència

Amalia Moreno

Unitat de Malalties Pulmonars Intersticials. Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell.

email: Amoreno@tauli.cat

Eva Balcells

Unitat de Malalties Pulmonars Intersticials. Servei de Pneumologia. Hospital del Mar. Barcelona

email: ebalcells@psmar.cat

932 483 140

Diagnòstic i Tractament de la Fibrosi Pulmonar Idiopàtica

març de 2024

Autors:

Ana Alonso¹, Xavier Alsina², Diana Badenes³, Sílvia Barril⁴,
Guadalupe Bermudo⁵, Jaume Bordas⁶, Diego Castillo⁷, Ester Cervera⁸,
Tomás Franquet⁹, Yasmina Gutiérrez¹⁰, Fernanda Hernández¹¹,
Ana Herranz¹², Paloma Millán¹³, María Molina¹⁴, Lurdes Planas¹⁵,
Karina Portillo¹⁶, José Ramírez¹⁷, Alejandro Robles¹⁸, Jordi Sans¹⁹,
Irene Sansano²⁰, Jacobo Sellarés²¹, Vanesa Vicens²², Ana Villar²³

(1) Infermera gestora de casos de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital de Sant Pau, Barcelona. (2) Infermer de pràctica avançada en Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Clínic, Barcelona. (3) Unitat de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital del Mar, Barcelona. (4) Servei de Pneumologia. Hospital Arnau de Vilanova, Lleida. (5) Unitat Funcional d'Interstici Pulmonar (UFIP). Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. (6) Servei de Pneumologia. Hospital de Granollers. (7) Unitat de Malalties Minoritàries Respiratòries. Hospital de Sant Pau, Barcelona. (8) Infermera gestora de casos de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. (9) Servei de Radiologia. Hospital de Sant Pau, Barcelona. (10) Infermera de pràctica avançada en Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. (11) Grup de treball de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Clínic, Barcelona. (12) Infermera de pràctica avançada i gestora de casos en Malalties Pulmonars Intersicials. Unitat de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital del Mar, Barcelona. (13) Unitat de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. (14) Unitat Funcional d'Interstici Pulmonar (UFIP). Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. (15) Servei de Pneumologia. Hospital de Viladecans. (16) Unitat de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. (17) Servei d'Anatomia patològica. Hospital Clínic, Barcelona. (18) Servei de Pneumologia. Hospital de Mataró. (19) Servei de Pneumologia. Hospital de Terrassa. (20) Servei d'Anatomia patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. (21) Grup de treball de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Clínic, Barcelona. (22) Unitat Funcional d'Interstici Pulmonar (UFIP). Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. (23) Unitat de Malalties Pulmonars Intersticials. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

ÍNDEX

ABREVIATURES	7
1. DEFINICIÓ, EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGÈNIA I CARACTERÍSTIQUES	9
1.1. DEFINICIÓ.....	9
1.2. EPIDEMIOLOGIA	9
1.3. ETIOPATOGÈNIA	9
1.4. SÍMPTOMES I EXPLORACIÓ FÍSICA.....	13
1.5. FUNCIÓ PULMONAR I CAPACITAT D'EXERCICI.....	13
1.6. CARACTERÍSTIQUES I PATRONS RADIOLÒGICS	13
1.7. CARACTERÍSTIQUES I PATRONS HISTOPATOLÒGICS	15
2. DIAGNÒSTIC	16
2.1. SOSPITA CLÍNICA I CIRCUITS DE DERIVACIÓ	16
2.2. FACTORS DE RETARD DIAGNÒSTIC.....	16
2.3. ESTUDI DEL PACIENT AMB SOSPITA DE FPI	17
3. TRACTAMENT	27
3.1. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC.....	27
3.2. TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC.....	41
3.3. EDUCACIÓ TERAPÈUTICA	48
4. COMPLICACIONS I COMORBIDITATS.....	50
4.1. EXACERBACIÓ AGUDA DE LA FPI	50
4.2. HIPERTENSIÓ PULMONAR EN FPI.....	54
4.3. CÀNCER DE PULMÓ	55
4.4. SÍNDROME COMBINADA FIBROSI-EMFISEMA	57
4.5. REFLUX GASTROESOFÀGIC	59
4.6. DEPRESSIÓ I ANSIETAT	60
4.7. TRASTORNS RESPIRATORIS DEL SON	60

5. EVOLUCIÓ, PRONÒSTIC I SEGUIMENT.....	63
5.1. EVOLUCIÓ I FACTORS PRONÒSTICS.....	63
5.2. SEGUIMENT DELS PACIENTS AMB FPI.....	64
6. ANNEXOS.....	65
6.1. ANNEX 1: Malalties genètiques i fibrosi pulmonar	65
6.2. ANNEX 2: Diagnòstic diferencial de la FPI.....	68
6.3. ANNEX 3: Estudi d'autoimmunitat en malalties pulmonars intersticials.....	69
6.4. ANNEX 4: Requisits dels estudis genètics	70
6.5. ANNEX 5: Contraindicacions absolutes del trasplantament pulmonar....	71
6.6. ANNEX 6: Factors de risc amb risc alt o substancialment augmentat.....	72
6.7. ANNEX 7: Factors de risc.....	73
7. BIBLIOGRAFIA.....	74
8. AGRAÏMENTS	93

ÍNDEX DE TAULES I FIGURES

Taula 1. Factors de risc de la FPI	11
Taula 2. Característiques de la FPF	12
Taula 3. Patrons radiològics (TCAR) a la FPI.....	14
Figura 1. Circuit de derivació davant la sospita de FPI	16
Taula 4. Factors relacionats amb el retard diagnòstic i estratègies de millora...	17
Taula 5. Història clínica en pacients amb sospita de FPI.....	18
Taula 6. Protocol d'estudi mitjançant TCAR.....	19
Taula 7. Estudi genètic a FPI	23
Figura 2. Algorisme diagnòstic en FPI.....	25
Taula 8. Criteris diagnòstics de FPI.....	26
Taula 9. Efectes adversos de pirfenidona (ESBRIET®)	28
Taula 10. Prevenció i maneig dels efectes adversos més freqüents de pirfenidona (ESBRIET®)	29
Taula 11. Interaccions de pirfenidona	32
Taula 12. Efectes adversos de nintedanib (OFEV®).....	35
Taula 13. Prevenció i maneig dels efectes adversos més freqüents de Nintedanib (OFEV®).....	36
Taula 14. Interaccions de nintedanib	40
Taula 15. Maneig de la tos i la dispnea	44
Taula 16. Criteris de derivació i d'inclusió en llista d'espera en malaltia pulmonar intersticial difusa	46
Taula 17. Components de la consulta d'infermeria dels pacients amb FPI.....	49
Taula 18. Criteris diagnòstics de l'EA-FPI.....	50
Taula 19. Avaluació clínica i exploracions complementàries davant sospita d'EA-FPI	51
Taula 20. Característiques de la Síndrome Combinada Fibrosi-Emfisema	57
Taula 21. Índex GAP (Gender, Age, Physiology)	63
Taula 22. Cronograma de visites i exploracions complementàries	64



ABREVIATURES

- FPI** Fibrosi Pulmonar Idiopàtica
- NIU** Pneumònia Intersticial Usual
- MPID** Malaltia Pulmonar Intersticial Difusa
- ADN** Àcid desoxiribonucleic
- FPF** Fibrosi Pulmonar Familiar
- NINE** Pneumònia Intersticial No Específica
- PFR** Proves Funcionals Respiratòries
- CVF** Capacitat Vital Forçada
- CPT** Capacitat Pulmonar Total
- DLco** Capacitat de Transferència del Monòxid de Carboni
- PM6M** Prova de la Marxa dels 6 Minuts
- TCAR** Tomografia Computada d'Alta Resolució
- MIP** Projectió de Màxima Intensitat
- MinIP** Projectió de Mínima Intensitat
- XUEC** Xarxa d'Unitats d'Expertesa Clínica en Malalties Minoritàries Respiratòries
- ANA** Anticossos antinuclears
- FR** Factor Reumatoide
- Anti-ACCP** Anticossos Anti-Pèptids Citrullinats
- IgG** Immunoglobulina G
- VSG** Velocitat de Sedimentació Globular
- PCR** Proteïna C reactiva
- ECA** Enzim Conversor de l'Angiotensina
- KL-6** Serum Krebs von den Lungen-6
- MMP-7** Matrix metalloproteinase-7
- CCL-18** CC-chemokine ligand 18
- SPD** Surfactant protein D
- RBA** Rentada Broncoalveolar
- CBTB** Criobiòpsia Transbronquial
- BPQ** Biòpsia Pulmonar Quirúrgica
- ATS** American Thoracic Society
- ERS** European Respiratory Society
- JRS** Japanese Respiratory Society
- ALAT** Asociación Latinoamericana de Tórax
- CRAMPID** Grup d'estudi clínic-radiològic-anatomopatològic de les malalties pulmonars intersticials
- ELISA** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- EMA** European Medicines Agency
- TGF- β 1** Factor de creixement transformant beta
- PDGF** Factor de creixement derivat de les plaquetes
- TNF- α** Factor de necrosi tumoral alfa
- IL** Interleucina
- CYP** Citocrom P450
- AEMPS** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- CrCl** Creatinine Clearance
- PDGFR** Receptor del factor de creixement derivat de plaquetes



FGFR Receptor del factor de creixement de fibroblasts
VEGFR Receptor del factor de creixement de l'endoteli vascular
CSF1R Receptor del factor estimulant de colònies de tipus 1
ATP Adenosina trifosfat
SGRQ Saint George's Respiratory Questionnaire
MHDA Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria
OD Oxigenoteràpia Domiciliària
ALT Alanina-aminotransferasa
AST Aspartat-aminotransferasa
GGT Gamma-glutamilttransferasa
FA Fosfatasa Alcalina
IMC Índex de massa corporal
Gp-P Glicoproteïna-P
VEF₁ Volum expiratori forçat en 1 segon
PaO₂ Pressió parcial d'oxigen
SpO₂ Saturació d'oxigen
ISHLT International Society for Heart and Lung Transplantation
IPFnet Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network
EA Exacerbació aguda
PCT Procalcitonina
BnP Pèptid Natriurètic Cerebral
TnT Troponina T
LDH Lactat-Deshidrogenasa
CK Creatin-fosfoquinasa
TEP Tromboembolisme Pulmonar
ARN Àcid Ribonucleic
SDRA Síndrome de distret respiratori agut
CPAP Pressió positiva continua a la via aèria
VM Ventilació mecànica
VMNI Ventilació mecànica no invasiva
SARS COV₂ Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
HP Hipertensió pulmonar
CFPE Síndrome combinada fibrosi-emfisema
RT Radioteràpia
PET Tomografia per emissió de positrons
OMS Organització Mundial de la Salut
RGE Reflux Gastroesofàgic
ACS Apnea central del Son
AOS Apnea Obstructiva del Son
GAP Gender, Age, Physiology
TRS Trastorn Respiratori del Son
AD Autosòmica dominant
AR Autosòmica recessiva
CLAD Disfunció crònica de l'empelt
AMR Rebuig mediat per anticossos



1. DEFINICIÓ, EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGÈNIA I CARACTERÍSTIQUES

1.1. DEFINICIÓ

La fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI) és el tipus més freqüent de pneumònia intersticial idiopàtica. És una malaltia rara caracteritzada per una afectació crònica, fibrosant, progressiva i irreversible, limitada al pulmó, de causa desconeguda i mal pronòstic, associada a un patró radiològic i/o histològic de pneumònia intersticial usual (NIU)¹.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

La incidència i la prevalença de la FPI és variable degut principalment a diferències metodològiques i de temporalitat en els estudis publicats^{1,2}. En aquest context, l'estimació epidemiològica és la següent:

- Incidència: 4,6 – 7,4 casos / 100.000 habitants / any
- Prevalença: 13 casos / 100.000 habitants en dones i 20 casos / 100.000 habitants en homes
- A Espanya, es considera que podrien existir 8000 – 12000 casos
- Edat mitjana dels pacients: 65-70 anys amb incidència que augmenta amb l'edat
- Representa el 22,5% dels casos prevalents de malaltia pulmonar intersticial difusa (MPID), sent la MPID fibrosant més freqüent.
- Els últims anys s'ha observat un augment de la prevalença en probable relació a un increment de l'envelliment de la població, una major sensibilitat i visibilitat de la malaltia, un increment en la realització de tomografia computada (TC) de tòrax i el context de la pandèmia COVID-19.
- Es desconeix la influència dels factors ètnics, culturals o geogràfics

1.3. ETIOPATOGÈNIA

La seva etiologia és desconeguda. La teoria fisiopatològica acceptada actualment és complexa i es fonamenta en l'activació aberrant de les cèl·lules epitelials alveolars, que segreguen múltiples factors de creixement i metalloproteïnases, entre d'altres, induint l'expansió de fibroblasts i miofibroblasts, l'alteració de la membrana basal i la producció exagerada de matriu extracel·lular amb la consegüent destrucció de l'arquitectura pulmonar. Al mateix temps, tant fibroblasts com miofibroblasts produeixen diversos mediadors i enzims que danyen l'epiteli/membrana basal perpetuant el procés de remodelació pulmonar caòtic i conduint a una fibrogènesi pulmonar de forma irreversible³.

Els mecanismes que comporten la hiperactivació anòmala de l'epiteli alveolar són del tot coneguts. Múltiples estudis avalen l'envelliment cel·lular com a factor clau en la patogènia de la malaltia. Els pacients amb FPI presenten la majoria de les característiques distintives de l'envelliment, mecanismes cel·lulars i moleculars que determinen el procés d'envelliment, com per exemple la disfunció telomèrica amb escurçament anormal dels telòmers, la inestabilitat genòmica, canvis epigenètics (disregulació de microARNs o canvis de la metilació de l'ADN),



la disfunció mitocondrial, l'increment de l'estrès oxidatiu i la senescència^{3,4}. Aquest envelliment cel·lular i molecular condiona una pèrdua de la integritat epitelial alveolar a pacients genèticament predisposats, el que comporta un deteriorament progressiu de la capacitat reparadora adequada en resposta a les agressions externes (virus, contaminació, microaspiracions, tabac) repetides³.

Per tant, la patogènia de la FPI s'emmarca en la conjunció d'una empremta genètica determinada (variants genètiques implicades principalment en la integritat epitelial), una biopatologia relacionada amb l'envelliment cel·lular i molecular, i la reprogramació epigenètica. En conseqüència, la complexa interacció entre la susceptibilitat genètica d'un individu a l'activació epitelial aberrant, l'envelliment pulmonar, i l'exposició repetida a factors ambientals de risc condueix al desenvolupament de la malaltia^{3,5}. Malgrat que els mecanismes d'interacció entre gens i factors de risc ambientals encara es desconeixen amb exactitud, condicionen el reconeixement de la FPI com a malaltia complexa⁵⁻⁷.

La FPI és, per definició, una malaltia de causa desconeguda. No obstant això, s'han descrit els següents potencials factors de risc (*Taula 1*)^{1,3}.

Fibrosi pulmonar familiar

La fibrosi pulmonar familiar (FPF) es defineix per la presència d'almenys 2 casos de fibrosi pulmonar a una família^{12,13}. No és un concepte limitat al diagnòstic de FPI; qualsevol MPID de causa coneguda o desconeguda pot tenir lloc en un context familiar associada a un trastorn genètic¹³. Aquesta agregació familiar és una de les evidències més robustes de l'existència d'una predisposició genètica a la fibrosi pulmonar. També és el factor de risc més important pel desenvolupament de la malaltia, amb un valor pronòstic de mala evolució clínica amb independència de l'edat al diagnòstic i del tipus de MPID. Es desconeix amb exactitud el patró d'agregació familiar de les diverses entitats fibrosants pulmonars en una mateixa família. No obstant això, les sèries publicades reporten l'existència de transmissió vertical amb un patró d'herència autosòmica dominant en el 80% dels casos; i determinen que almenys el 20% dels pacients amb FPI tenen un familiar de 1r grau afecte d'algun tipus de MPID¹³, fins i tot si els familiars han crescut separats en medis diferents. Les característiques clíniques de la FPF es resumeixen a la *taula 2*.



Taula 1. Factors de risc de la FPI

Factors genètics ^{8,9}	Factors ambientals i ocupacionals
<p>Variants genètiques rares i comuns a gens associats amb:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defensa de l'hoste (sistema mucociliar) Adhesió cèl·lula - cèl·lula • Reparació ADN • Senyalització mTOR • Senyalització mitòtica • Immunitat innata • Vies de senyalització profibròtica • Regulació telomèrica • Entre altres <p><small>*Els estudis genètics realitzats tant a casos esporàdics de FPI com a casos familiars han reportat variants rares i comunes a gens de les vies patogèniques mencionades. Això suggereix l'existència de mecanismes patogènics comuns a formes esporàdiques i familiars^{10,11}, donant suport a la condició de malaltia amb herència complexa⁵⁻⁷.</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tabac (especialment si > 20 paquets/any) • Pols de metalls: plom, acer, llautó • Pols de fusta • Tall/polit de pedra • Agricultura • Ramaderia • Crià d'aus • Pols animal i vegetal Perruqueria • Pols tèxtil Contaminació <p><small>*Els estudis epidemiològics dels factors de risc ambientals presenten biaixos i limitacions. Per tant, els seus resultats s'han d'interpretar cautelosament.</small></p>
Infeccions víriques	Altres factors
<p>Virus Epstein-Barr Citomegalovirus Virus Herpes 7 i 8 Virus Hepatitis C COVID-19</p> <p><small>*L'avaluació de les associacions putatives de virus i altres microbis amb la FPI presenta factors de confusió en alguns estudis (especialment en estudis realitzats quan la malaltia es tractava amb immunosupressors). Per tant, no és possible concloure amb certesa el rol de la infecció en la patogènia de la malaltia. L'estudi del microbioma podria ser clau per entendre el rol dels microorganismes en la patogènia de la FPI.</small></p>	<p>Reflux gastroesofàgic/ Microaspiracions Autoimmunitat Diabetis mellitus Apnea obstructiva del son</p>



Taula 2. Característiques de la FPF

Edat d'inici	Més primerenca que les formes no familiars (edat mitjana 58-62 anys, segons les sèries)
Edat d'inici a familiars	Els familiars poden presentar la malaltia a una edat més primerenca que el cas índex (fenomen d'anticipació genètica)
Presentació clínica	Qualsevol MPID de causa coneguda o desconeguda pot presentar agregació familiar
	La presentació clínica és variable i heterogènia, inclús entre membres de la mateixa família i amb independència de la variant genètica associada
	En conseqüència, la correlació genotip - fenotip és pobre
Radiologia	Afectació extrapulmonar: alguns pacients poden presentar afectació extrapulmonar, sobretot quan la fibrosi es presenta en un context sindròmic*
	Patró de NIU és el patró radiològic més freqüent (50%)
Anatomia patològica	Molts casos presenten troballes NO compatibles amb patrons de NIU (patró No NIU o Inconsistent)
	Patró predominant NIU
Pronòstic	Altres troballes histològiques identificades: NINE, organització, pneumonitis per hipersensibilitat, patró inclassificable, etc.
	La història familiar és un factor de mal pronòstic, amb independència del tipus de MPID i de l'edat al diagnòstic. Factor de risc a considerar per estratificar pacients

*Annex 1

FPF: fibrosi Pulmonar Familiar; NIU: pneumònia Intersticial Usual; NINE: pneumònia intersticial no específica; MPID: malaltia pulmonar intersticial difusa.

Font: Zhang D, et al.¹³

L'àmplia i heterogènia varietat de presentacions clíniques de la FPF no només inclou qualsevol tipus de MPID. Sinó que, de vegades, la fibrosi pulmonar pot presentar-se com el tipus d'afectació pulmonar d'algunes malalties genètiques o síndromes. Les malalties monogèniques que segueixen els patrons d'herència Mendeliana es detallen a l'Annex 1.



1.4. SÍMPTOMES I EXPLORACIÓ FÍSICA

Els símptomes principals són dispnea d'esforç progressiva i tos seca. Els pacients tenen una limitació de la capacitat d'exercici i de les activitats de la via diària, que condiciona una minva en la seva qualitat de vida. L'exploració física demostra crepitants bilaterals (tipus velcro i a bases pulmonars) en el 90% dels casos i acropàquia en el 20-50% dels pacients. L'auscultació de crepitants bilaterals tipus velcro és un signe clínic tan sensible que s'ha proposat recentment per ajudar en la sospita de casos amb MPID fibrosant en pacients que consulten per dispnea progressiva i tos seca sense una causa comuna identificable, amb l'objectiu de reduir la demora diagnòstica d'aquests pacients. En fases avançades de la malaltia es poden afegir signes de *cor pulmonale*, amb edemes a extremitats inferiors.

Identificar signes clínics de sospita per MPID fibrosant és clau per reduir la demora diagnòstica. La presència d'altres símptomes respiratoris o sistèmics ens farà pensar en complicacions o altres entitats^{1,14}.

1.5. FUNCIO PULMONAR I CAPACITAT D'EXERCICI

Els pacients amb FPI tenen alteracions de la mecànica respiratòria i de l'intercanvi de gasos. Les proves funcionals respiratòries (PFR) solen mostrar un trastorn ventilatori restrictiu amb disminució de la capacitat vital forçada (CVF) i de la capacitat pulmonar total (CPT); i també una reducció de la capacitat de transferència per al monòxid de carboni (DLco), que pot precedir a l'alteració dels volums pulmonars. Pot haver-hi hipoxèmia arterial en repòs i en fases inicials de la malaltia, sols en esforç^{15,16}. La prova de la marxa dels 6 minuts (PM6M) pot posar de manifest la dessaturació i la intolerància a l'exercici amb una disminució de la distància caminada¹⁷.

Les PFR completes i la PM6M són essencials per una avaluació integral dels pacients amb FPI en el moment del diagnòstic i en el seguiment¹⁴⁻¹⁶.

1.6. CARACTERÍSTIQUES I PATRONS RADIOLÒGICS

El patró de NIU és el patró radiològic característic de la FPI, i constitueix un dels criteris diagnòstics. Aquest patró radiològic no és específic de FPI, i es pot observar en altres MPID fibrosants^{18,19} (*Annex 2*).

Les troballes més freqüents del patró de NIU a la tomografia computada d'alta resolució (TCAR) són la presència simètrica de zones de reticulació fina amb presència d'opacitats lineals intralobulars, engruiximent septal interlobular, distorsió de l'arquitectura amb presència de bronquièctasis i bronquiòlectasis de tracció, opacitats en vidre desllustrat i patró en rusc d'abella; cal destacar que el patró en rusc d'abella és més greu a zones subpleurals i a les bases pulmonars. En la majoria dels pacients, el component de vidre desllustrat és menor que la presència de reticulació¹⁸⁻²⁰.



Altres vegades, els pacients poden presentar un patró radiològic de probable NIU o un patró indeterminat. El patró de probable NIU es caracteritza per la presència de reticulació, bronquièctasis i bronquiòlèctasis de tracció, però amb l'absència de patró en rusc d'abella; el patró indeterminat fa referència a una MPID fibrosant en què les troballes i distribució no són de NIU ni de probable NIU ni suggereixen cap diagnòstic alternatiu (Taula 3)¹⁹.

Taula 3. Patrons radiològics (TCAR) a la FPI

	NIU	PROBABLE NIU
Distribució	<ul style="list-style-type: none"> • Predomini subpleural i basal • Sovint heterogènia • Ocasionalment difusa • Pot ser asimètrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Predomini subpleural i basal • Sovint heterogènia
Troballes	<ul style="list-style-type: none"> • Patró en rusc d'abella, amb o sense bronquièctasis / bronquiòlèctasis de tracció • Engruiximent irregular dels septes interlobulars • Generalment superposat a un patró reticular, vidre desllustrat escàs • Pot haver-hi ossificació pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Absència de patró en rusc d'abella • Patró reticular amb bronquièctasis / bronquiòlèctasis de tracció • Pot haver-hi vidre desllustrat escàs • No hi ha <i>subpleural sparing</i>
PATRÓ INDETERMINAT PER NIU		
<ul style="list-style-type: none"> • Distribució difusa sense un predomini subpleural • Les troballes de fibrosi pulmonar no suggereixen cap etiologia específica 		
DIAGNÒSTIC ALTERNATIU		
<ul style="list-style-type: none"> • Troballes que suggereixen un diagnòstic alternatiu: 		
	Distribució	Troballes
	<ul style="list-style-type: none"> • Predomini peribroncovascular amb <i>subpleural sparing</i>* • Perilimfàtica • Predomini camps superiors i mitjos 	<ul style="list-style-type: none"> • Quists • Atenuació en mosaic o patró de tres densitats • Predomini de vidre desllustrat • Micronòduls centrolobulars abundants • Nòduls • Consolidació • Plaques pleurals • Esòfag dilatat • Afectació adenopàtica extensa • Engruiximent/vessament pleurals

FPI: fibrosi Pulmonar Idiopàtica; TCAR: tomografia computada d'alta resolució; NIU: pneumònia intersticial usual

*zona subpleural preservada

Font: adaptat de Raghu et al.¹⁹



1.7. CARACTERÍSTIQUES I PATRONS HISTOPATOLÒGICS

El terme NIU es remunta a 1965 quan el Dr. Averill Llebaw va encunyar-lo per descriure les troballes "usuals" als pacients amb fibrosi pulmonar d'etiologia desconeguda²¹. La definició més utilitzada, però, la devem a la Dra. Anna-Luise Katzenstein, i inclou²²:

1. Fibrosi intersticial clapejada: pulmó amb àrees d'interstici eixamplat a expenses de fibrosi collàgena juxtaposades amb àrees d'interstici preservat.
2. Distorsió de l'arquitectura: l'estructura normal del pulmó és substituïda per cicatrius o dilatacions de l'espai alveolar recobertes d'epiteli de via aèria i plenes de moc (rusc d'abella microscòpic).
3. Focus fibroblàstics: agregats de fibroblasts de forma ovalada o allargada localitzats a l'interstici que representen la forma més incipient de fibrosi.

A més de la FPI, hi ha altres malalties on podem trobar patró histològic de NIU: algunes connectivopaties²³⁻²⁶, fibrosi pulmonar intersticial familiar²⁷, asbestosi²⁸, pneumonitis per hipersensibilitat²⁹, etc. Algunes troballes histològiques fan pensar que la NIU té una causa secundària i, per tant, no es tracta d'una FPI: inflamació en les zones de no fibrosi, freqüents centres germinals, inflamació peribronquiolar amb cèl·lules gegants/granulomes^{18,30}, etc. També podem trobar un patró histològic "clàssic" de NIU i en el comitè multidisciplinari es decideix que la NIU és secundària per criteris clínics, radiològics o serològics^{18,29}. En qualsevol d'aquests escenaris, el diagnòstic de NIU confereix un pitjor pronòstic, per la qual cosa resulta d'utilitat en la pràctica clínica^{31,32} (*Annex 2*).

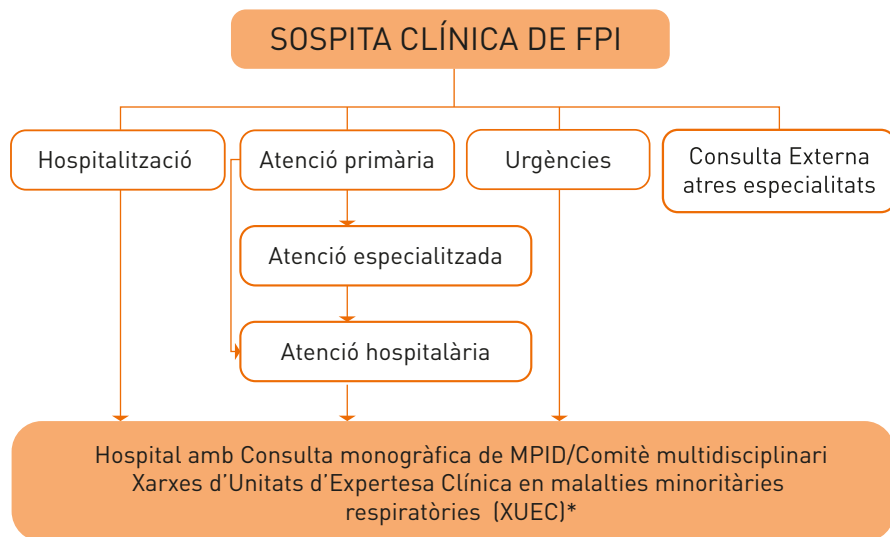


2. DIAGNÒSTIC

2.1. SOSPITA CLÍNICA I CIRCUITS DE DERIVACIÓ

La sospita clínica de FPI s'estableix davant d'un individu de més de 50 anys, amb clínica de tos persistent i dispnea d'esforç, que presenta una auscultació amb crepitants secs tipus "velcro", amb acropàquia o sense¹⁵. La presència d'aquests criteris fa necessària la realització d'una TCAR de tòrax i la derivació a un Servei de Pneumologia amb pneumòleg amb dedicació a les MPID. La troballa d'un patró intersticial en una TCAR realitzada per un altre motiu (dolor abdominal, cribratge de càncer, etc.) en un pacient asimptomàtic, hauria de ser també motiu de derivació. Els circuits de derivació en cas de sospita de FPI, encara que poden variar segons l'àrea geogràfica i els diferents hospitals, han d'assegurar una bona coordinació entre els diferents nivells assistencials, perquè siguin àgils, i no hi hagi demora en les visites o duplictat d'exploracions complementàries (Figura 1).

Figura 1. Circuit de derivació davant la sospita de FPI



*El circuit de derivació pot variar segons els diferents hospitals, especialment en les XUEC.

2.2. FACTORS DE RETARD DIAGNÒSTIC

El retard diagnòstic a la FPI és d'1-2 anys, és multifactorial i es relaciona amb una major mortalitat. El diagnòstic precoç i el tractament amb antifibròtics millora el pronòstic de la malaltia³³. A la *taula 4* es detallen els factors principals relacionats amb el retard diagnòstic i les estratègies de millora³⁴.



Taula 4. Factors relacionats amb el retard diagnòstic i estratègies de millora

Factors relacionats amb retard diagnòstic

Factors relacionats amb els pacients

- Síntomes inespecífics, que el pacient atribueix sovint a l'edat, tabaquisme o sedentarisme, i no consulta al metge d'atenció primària.

Factors relacionats amb la mateixa malaltia

- Malaltia minoritària
- Diagnòstic complex i multidisciplinari
- Manca de coneixement sobre la FPI i sobretot dels símptomes i signes de sospita de la FPI per part dels professionals sanitaris, especialment a atenció primària, i sovint amb diagnòstic erroni de malalties més prevalents com la MPOC o insuficiència cardíaca.

Factors organitzatius

- Manca d'un circuit de diagnòstic ràpid, el que es tradueix en:
 - Retard en la realització de proves diagnòstiques (TCAR de tòrax).
 - Retard en la derivació o absència de circuit a centres amb professionals i equips multidisciplinaris amb dedicació a les MPID.

Estratègies de millora

- Donar a conèixer els símptomes i signes de sospita d'aquesta malaltia a la població general i als professionals sanitaris (especialment a atenció primària).
- Sensibilitzar els metges de família sobre aspectes rellevants de la malaltia:
 - Mal pronòstic de la FPI (similar a un càncer).
 - Paper fonamental de la TCAR de tòrax per la seva detecció.
 - Tractament eficaç (antifibròtic), que pot millorar el pronòstic d'aquests pacients, i que s'ha d'administrar com més aviat millor i no esperar que el pacient tingui una malaltia avançada o progressiva.
- Circuits de derivació àgils que impliquin tots els nivells assistencials i també els serveis de radiologia (→ circuit de diagnòstic ràpid) (visites i procediments diagnòstics)
- Estudi en unitats específiques i multidisciplinàries amb especialistes amb dedicació a les MPID i FPI.

FPI: fibrosi pulmonar idiopàtica; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; MPID: malaltia pulmonar intersticial difusa; TCAR: tomografia computada d'alta resolució.

2.3. ESTUDI DEL PACIENT AMB SOSPITA DE FPI

Història clínica

La història clínica ha de ser sistemàtica i exhaustiva, amb l'objectiu de detectar possibles causes de la MPID (de cara a establir un diagnòstic diferencial amb altres entitats), factors de mal pronòstic i comorbiditats, aspectes molt rellevants en el diagnòstic i maneig dels pacients amb FPI (Taula 5). L'interrogatori dirigit



per a la recerca d'una possible causa de la malaltia pulmonar intersticial és una recomanació forta en les guies de maneig de la FPI¹⁹.

Taula 5. Història clínica en pacients amb sospita de FPI

- Antecedents familiars de fibrosi pulmonar o malaltia sistèmica
- Antecedents patològics. Comorbiditats
- Hàbits tòxics: tabac (durada i intensitat, dosi acumulada: paquets/any)
- Exposicions ambientals (laborals i aficions, domèstiques)^a
- Fàrmacs^b
- Síntomes respiratoris: dispnea^c, tos i altres
- Presència de crepitants velcro, *squeaks*, acropàquia
- Síntomes i signes de malaltia sistèmica autoimmune^d:

aEspecialment, exposicions a antigens d'aus i fúngics (aus o material biològic aviar, humitats,...)²⁶ i amiant.

bCom a eina de consulta es disposa de l'accés a la web: <http://pneumotox.com>.

cL'escala més utilitzada i de valor pronòstic per quantificar-la és la mMRC (Modified Medical Research Council)³⁶.

dFenomen de Raynaud, xerostomia i xeroftàlmia, debilitat muscular/miàlgies, mans de mecànic, màcules o pàpules de Gottron, calcificacions subcutànies, telangièctasis maculars, microstomia, fotosensibilitat, rash heliotropi, esclerodactília, edema digital, artràlgies/artritis, rigidesa articular matutina, disfàgia, úlceres orals o digitals.

Anàlisi de sang

L'anàlisi sanguínia té un paper destacat en el procés diagnòstic de la FPI, per a descartar possibles etiologies de la MPID (especialment pneumonitis per hipersensibilitat i malaltia autoimmune sistèmica). A la guia de pràctica clínica de l'*American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)* de l'any 2018, es recomana fer marcadors d'autoimmunitat per ajudar a excloure les malalties sistèmiques autoimmunes, però hi ha menys acord respecte de l'extensió de la bateria autoimmune. En aquest sentit, la majoria de panelistes recomana un estudi general que inclogui: Anticossos antinuclears (ANA), Factor Reumatoide (FR), Anticossos anti-pèptids citrullinats (anti-ACCP) i panel de miositis; i segons les troballes clíniques o analítiques inicials, valorar un estudi més dirigit, i una minoria fer un estudi exhaustiu des del principi¹⁸. En la pràctica clínica, la bateria d'autoanticossos pot variar segons els centres, encara que la majoria dels centres fa un estudi inicial exhaustiu d'autoimmunitat (*Annex 3*).

Quant a l'estudi d'IgG específiques enfront de diferents antigens, és recomanable sol·licitar-lo a tots els pacients, encara que no refereixin cap exposició destacable a l'anamnesi¹⁸. La tècnica de laboratori per la seva detecció pot variar d'un centre a un altre (ELISA o determinació de precipitines), amb diferències quant a sensibilitat i especificitat i també quant als antigens a determinar. En aquest sentit, la recomanació és determinar IgG específiques enfront d'antigens d'aus i fúngics, que són els agents etiològics més freqüents³⁵.

Altres marcadors analítics pronòstics com MMP-7, SPD, CCL-18 o KL-6 encara no estan recomanats com a estudi rutinari en pacients amb sospita de FPI donada la manca de validació clínica¹⁸.



L'estudi rutinari (a tots els pacients) ha d'incloure: velocitat de sedimentació globular (VSG), lactat deshidrogenasa (LDH), proteïna C reactiva (PCR), enzim convertidor de l'angiotensina (ECA), marcadors d'autoimmunitat (auto-anticossos), immunoglobulines i detecció d'IgG específiques enfront de diferents antígens.

Tècniques d'imatge

Amb la millora en les tècniques d'imatge i la reducció dels temps d'adquisició, la TCAR permet obtenir imatges del parènquima pulmonar amb una resolució espacial excel·lent mitjançant imatges anatòmiques similars a les dels talls anatomopatològics macroscòpics. La TCAR és més sensible que la TC convencional i que la radiografia simple de tòrax en la detecció i caracterització de les malalties pulmonars intersticials difuses i dels processos que afecten la petita via aèria. El terme TCAR combina la utilització de la collimació més fina (< 2 mm de gruix) amb algorismes de reconstrucció dissenyats per aconseguir una alta resolució espacial. Un gruix de tall fi disminueix el volum parcial i millora la capacitat de la TC per demostrar lesions pulmonars petites. El gruix de tall més fi possible a la majoria dels escàners és d'1-2 mm. Aquest gruix equival aproximadament a la mida de les estructures anatòmiques d'interès del lòbul pulmonar secundari. Els detalls anatòmics aconseguits mitjançant els talls de TCAR permeten una anàlisi detallada dels processos patològics que afecten la via aèria, espais i parets alveolars i interstici³⁷.

La TCAR de rutina (estàndard) s'obté durant la inspiració completa mantinguda, cosa que: (a) optimitza el contrast entre les estructures normals, diverses anomalies i el parènquima pulmonar airejat normal i (b) redueix l'atèlectasi transitòria, una tròblla que pot imitar o amagar anomalies significatives. A la *taula 6* es detalla el protocol d'estudi TCAR de rutina (estàndard).

La TCAR de tòrax és la tècnica d'imatge d'elecció davant la sospita de FPI. Cal recordar que una radiografia de tòrax normal no exclou el diagnòstic de MPID.

Taula 6. Protocol d'estudi mitjançant TCAR

TCAR de tòrax de rutina (estàndard)
Exploració volumètrica (tòrax complet) en posició supina
Inspiració total
Gruix de tall: 1-1,25 mm
Algorisme de reconstrucció: alta freqüència espacial
kV(p): 120; 100/80 Kv per pacients petits o pediàtrics
mA: ≤250; mAs (efectiu): ≤100; es prefereix l'ajust automàtic de mA establert a un nivell de soroll fix en lloc de mA fix



Tècnica de reconstrucció d'imatges: reconstrucció iterativa
Temps de rotació: el més curt possible (p. ex., 200 a 500 ms)
Pitch (MDCT): 1–1,5
Reconstruccions: coronal i sagital; projecció de màxima intensitat (MIP) i projecció de mínima intensitat (MinIP)(opcionals) Imatges espiratòries: volumètriques o dinàmiques; s'han de realitzar de forma rutinària a l'examen inicial. En exploracions posteriors: a pacients amb malaltia de les vies respiratòries.
Imatges en decúbit prono: opcional en cas de sospita de malaltia pulmonar intersticial inicial o per resoldre problemes (densitats en zones dependents en decúbit supí)
Finestres: a) configuració de finestra pulmonar constant (valors mitjans/ample de finestra de –600 a –700 HU/1000–1500 HU) b) finestres de teixits tous: 50/350 HU per a mediastí, hilis pulmonars i pleura
Opcional: injecció de contrast en cas de sospita de malaltia vascular pulmonar

Rentada broncoalveolar

El recompte celular del fluid obtingut mitjançant la tècnica de rentada broncoalveolar (RBA) és un procediment broncoscòpic utilitzat clàssicament durant l'estudi de les MPID, ja que s'han descrit diferents troballes que són característiques en determinades malalties. L'estandardització de la tècnica conforme a les recomanacions actuals i l'anàlisi per citopatologia d'expertesa és fonamental per la correcta interpretació dels resultats³⁸.

No obstant això, en l'àmbit del procés diagnòstic de la FPI, el rendiment d'aquesta tècnica ha estat qüestionat i no va ser fins al 2018 que es va introduir en les guies internacionals de pràctica clínica¹⁸. En aquest document es revisen diferents estudis que avaluen el valor de la RBA i mostren que les diferències en el recompte celular entre la FPI i altres MPID no són freqüents. Les diferències en la RBA poden ajudar en el diagnòstic diferencial amb la sarcoïdosi (quocient limfòcits CD4/CD8>3.5), pneumònia eosinofílica i la pneumonitis per hipersensibilitat (major percentatge d'eosinòfils i limfòcits, o existència de mastòcits). Però atès que la RBA presenta escasses i lleus complicacions, es va incloure com una opció diagnòstica en pacients amb sospita de FPI i patró No NIU a la TCAR de tòrax. En aquells amb patró definitiu o probable es desaconsella dur a terme la prova o valorar individualment la necessitat.

La RBA és un procediment tècnicament senzill i que es tolera molt bé, fins i tot quan es fa en pacients amb quadres aguts en el context d'unitats de crítics. Per tant, és fonamental estandarditzar un protocol de seguretat. Hi ha casos descrits de progressió de la malaltia o la precipitació d'exacerbacions després de fer una RBA, però en general, és considerat un procediment segur.



Criobiòpsia transbronquial i biòpsia pulmonar quirúrgica

En pacients amb sospita clínica de FPI i existència de patró NIU o probable NIU en TCAR tòrax no es requereixen procediments invasius. Però en pacients amb patró indeterminat o no NIU, o bé en pacients sense sospita clínica, en els que els estudis no invasius (incloent-hi serologia) no aconseguen el diagnòstic final, la biòpsia pulmonar pot ser necessària. Històricament, la biòpsia pulmonar quirúrgica (BPQ) ha estat el procediment amb major rendiment diagnòstic. En l'actualitat es recomana realitzar la BPQ mitjançant videotoracoscòpia. La biòpsia transbronquial (BTB) per fibrobroncoscòpia mitjançant pinces convencionals, és un procediment no recomanat per al diagnòstic de la FPI donada la manca d'utilitat per identificar patró NIU. Més recentment s'ha introduït una evolució d'aquesta tècnica, implementant l'ús de criosondes, que és la criobiòpsia transbronquial (CBTB). Les mostres obtingudes són de major grandària i amb menys artefactes respecte a la BTB convencional, la qual cosa permet ampliar el rang diagnòstic, incloent-hi el patró NIU. Avaluant riscos/beneficis, aquesta tècnica ha estat inclosa en l'algoritme diagnòstic de la FPI en l'última actualització de les guies internacionals¹⁹ com una alternativa a la BPQ en aquells centres amb experiència suficient en aquesta tècnica. Aquest és un punt important aplicable a tots dos procediments: és necessari una experiència en l'obtenció de les mostres i en la seva interpretació histològica a l'hora d'implementar la tècnica.

Per tant, en la pràctica clínica, la qüestió radica a discriminar com és el procediment més adequat per a cada cas. Això és certament difícil. Per això, des del grup d'Estudi clínic-radiològic-anatomopatològic de les malalties pulmonars intersticials (CRAMPID) de la Societat Catalana de Pneumologia es va elaborar una proposta que va ser publicada en 2020³⁹. La CBTB és un procediment amb menys risc que la BPQ. Les principals complicacions són el sagnat (fins a un 30%) i el pneumotòrax (9%), que a vegades poden ser greus. S'estima una mortalitat associada a la tècnica del voltant del 0,7%. En canvi, la mortalitat associada a la BPQ se situa al voltant de l'1,8%. La morbiditat de la BPQ també és major respecte a la CBTB, destacant el dolor postoperatori i l'exacerbació de la malaltia. Per tot això, la CBTB és un procediment més segur que la BPQ. Per contra, el rendiment diagnòstic és una mica menor. D'altra banda, és important assenyalar que diversos estudis demostren que la suma de les troballes de la CBTB en el comitè multidisciplinari poden ajudar a establir un diagnòstic en el 70-80% dels casos. Sobre la base de tot això, encara que aquestes dades es refereixen al diagnòstic de la MPID i no concretament de la FPI, donat el seu millor perfil de seguretat s'ha proposat com una alternativa a la BPQ.

En conclusió, és important que cada centre adopti un protocol conforme a l'experiència en totes dues tècniques i avaluï la necessitat de realitzar aquests procediments en el comitè multidisciplinari de cara a realitzar una selecció adequada dels casos.



Estudi genètic

La recerca de les claus genètiques en FPI ha estat clau per determinar els factors etiològics, entendre la patogènia de la malaltia i, en un futur, desenvolupar teràpies més òptimes. En els últims anys, l'estudi de la variació genètica en FPI ha generat grans expectatives en vehicular millores en la presa de decisions clíniques basades en l'optimització del procés diagnòstic i la predicció del risc individual i familiar. Tanmateix, el rol de la variació genètica en FPI és complex i es desconeix amb exactitud. És per aquest motiu que encara no totes les alteracions genètiques descrites a pacients amb FPI tenen una translació clínica. La transferència de la totalitat del coneixement genòmic de la malaltia a la pràctica assistencial és un repte en FPI.

Utilitat clínica actual:

Malgrat que la correlació genotip – fenotip en fibrosi pulmonar és escassa, l'estudi genètic pot ser, per alguns pacients i en el context clínic adequat, de gran utilitat per:

1. Estratificar el risc i pronosticar el curs de la malaltia, principalment en casos amb disfunció telomèrica
2. Optimitzar el maneig de la morbiditat, especialment post-trasplantament pulmonar, en casos amb disfunció telomèrica
3. Avaluació d'una possible afectació extrapulmonar concomitant associada a la fibrosi pulmonar
4. Diagnòstic molecular en una minoria de casos sindròmics
5. Estratificació del risc familiar, en cas que els familiars siguin candidats a estudi genètic

Criteris actuals d'estudi genètic:

Les indicacions d'estudi genètic s'han consensuat en 2 propostes internacionals multidisciplinàries: la primera publicada per la *Pulmonary Fibrosis Foundation*⁴⁰ l'agost del 2022, i la segona per l'*ERS*⁴¹ el març del 2023 (*Taula 7*).

Requisits dels estudis genètics:

Qualsevol estudi genètic comporta riscos relacionats amb les conseqüències físiques, emocionals, socials, ètiques o financeres derivades del resultat de la prova. Principalment, en l'abordatge i el maneig de la incertesa originada quan existeix una falta de correlació entre el diagnòstic clínic i el molecular. Per aquest motiu, la realització de qualsevol estudi genètic requereix una correcta interpretació dels resultats i de la seva importància clínica en el context de la salut i la malaltia, mitjançant una valoració multidisciplinària dels resultats d'acord amb el context molecular de la variant i al clínic-familiar del pacient (*Annex 4*).



Taula 7. Estudi genètic a FPI

Estudi genètic en FPI
Indicacions d'estudi genètic a pacients amb FPI (adults amb capacitat mental i legal per consentiment informat, havent rebut tota la informació sobre l'estudi com assessorament genètic pre-test)
<p style="text-align: center;">Críteris (almenys 1 dels 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic de FPI a edat primerenca (<50 anys) • Història familiar de MPID • Manifestacions clíniques sindròmiques^a
Indicacions d'estudi genètic a familiars de pacient amb FPI
Requisits imprescindibles
Afectes de MPID o fenotip sindròmic ^a
Candidats a estudi de segregació de la variant genètica a estudi (sobretot, cas índex amb variant genètica identificada)
Adults
Capacitats mental i legalment per donar el seu consentiment informat i havent rebut tota la informació (pros i contres) de l'estudi genètic: assessorament genètic pre-test
Tipus d'estudi genètic
Seqüenciació: mètodes existents
<p>SANGER</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 gen o pocs gens segons el fenotip del pacient; estudi directe, de segregació; possibilitat de detectar VOUS
<p>PANEL DE GENS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gens relacionats amb una malaltia o amb una via patogènica comuna. Indicats en cas de variabilitat clínica i/o heterogeneïtat de locus. Major possibilitat de detecció de VOUS
<p>WES</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20.000 gens (regions codificants només). Indicats si heterogeneïtat de locus extrema i múltiples característiques clíniques no específiques; o, estudi de menor sensibilitat negatiu. Alta possibilitat de detecció de VOUS i IF. Possibilitat de re-anàlisi (HPOs). • Requereix d'un pipeline bioinformàtic i de personal altament entrenat per interpretar les dades genòmiques en el context del pacient/família a estudi



WGS

- Genoma complet (regions codificants i no codificants). Indicat si heterogeneïtat de locus extrema i múltiples característiques clíniques no específiques; o, estudi de menor sensibilitat negatiu. Molt alta possibilitat de detecció de VOUS i IF.
- Requereix d'un pipeline bioinformàtic i de personal altament entrenat per interpretar les dades genòmiques en el context del pacient/família a estudi

El tipus de seqüenciació dependrà del tipus d'estudi a realitzar segons el cas i disponibilitats tècniques de cada centre

Longitud telomèrica

Diverses tècniques disponibles amb avantatges i desavantatges. Totes presenten elevada complexitat tècnica i requereixen personal altament entrenat.

Proporciona informació complementària:

- 1) La patogenicitat d'una variant genètica no pot predir-se únicament d'acord a la longitud telomèrica
- 2) Si que pot argumentar la causalitat d'una variant genètica segons el tipus de variant reportada i el fenotip del pacient

Gens a testar

Presència d'afectació extrapulmonar suggestiva de telomeropatia o afectació pulmonar concomitant diferent de MPID

- Gens del complex telomerasa: *TERT, TERC, PARN, DKC1, RTEL1, ZCCHC8, TINF2, NAF1, NHP2, NOP10, ACD, POT1, RPA1, WRAP53, CTC1* (almenys)
- Gens relacionats amb el dèficit de surfactant: *SFTPC, SFTPA2*

Si l'afectació extrapulmonar i el fenotip són suggestius d'algun altra síndrome:

- Valorar els gens a testar i el cas de forma individualitzada

FPI: fibrosi pulmonar idiopàtica; MPID: malaltia pulmonar intersticial difusa; VOUS: variant of uncertain significance;

IF: incidental finding; WES: whole exome sequencing; HPOs: human phenotype ontology; WGS: whole genome sequencing

*Annex 3

Equips multidisciplinaris

Tradicionalment, la biòpsia pulmonar era considerada la prova diagnòstica d'elecció en la FPI. No obstant això, diversos estudis van demostrar que la interacció entre clínics, radiòlegs i patòlegs millorava el rendiment diagnòstic respecte a qualsevol prova per si sola. Per això, les guies de consens internacional van establir que el diagnòstic de la FPI s'establia mitjançant la valoració de cada cas en el comitè multidisciplinari¹. El comitè multidisciplinari és avui dia una eina fonamental en l'abordatge diagnòstic de la FPI. Ara bé, l'estructura, funció i objectius del comitè multidisciplinari no estan estandarditzats. Però en general s'accepten les següents condicions⁴²:

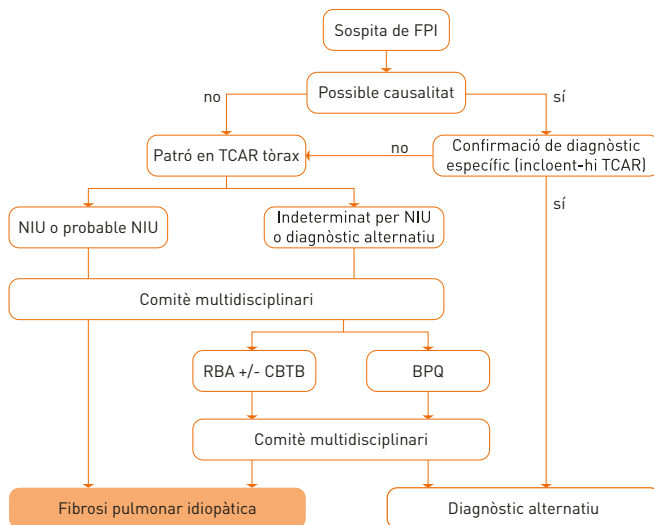


- L'equip bàsic que ha de participar el conformen el pneumòleg, radiòleg i patòleg, ja que són peces fonamentals del procés diagnòstic. És important que aquests tinguin especial dedicació a la MPID. La infermera especialitzada en MPID també ha d'assistir. Es considera positiu la participació de reumatologia i medicina interna, especialment en casos amb sospita de malaltia autoimmune sistèmica. Finalment, s'ha de valorar l'assistència del pneumòleg responsable de tècniques endoscòpiques així com del cirurgià toràcic en aquells casos en els quals calgui consensuar opcions diagnòstiques invasives.
- És important que el comitè multidisciplinari disposi d'un espai i temps suficient per a reunir-se amb l'assiduitat que requereixi en funció de la demanda assistencial. Ha de dedicar-se un temps suficient a cada cas, que permeti revisar les diferents proves i promoure el diàleg entre els assistents. Les decisions del comitè han de registrar-se en la història clínica.

Algorisme diagnòstic

Segons les últimes guies internacionals de pràctica clínica, el diagnòstic de FPI necessita l'exclusió de possibles causants de la MPID. Un cop exclusos, la combinació del patró radiològic per TCAR amb les troballes anatomopatològiques (en cas que estigui indicada l'obtenció de material histològic) ens ajudarà a establir el diagnòstic de FPI o bé d'una altra entitat (*Figura 2*). La discussió de les troballes clíniques, radiològiques, analítiques i histològiques en comitè multidisciplinari és clau en el procés diagnòstic de la FPI i actualment constitueix el mètode de referència per al diagnòstic¹⁹.

Figura 2. Algorisme diagnòstic en FPI



FPI: fibrosi pulmonar idiopàtica; TCAR: tomografia computada d'alta resolució; NIU: pneumònia intersticial usual; RBA: rentada broncoalveolar; CBTB: criobiòpsia transbronquial; BPQ: biòpsia pulmonar quirúrgica.
Font: adaptat de Raghu et al.¹⁹



Consideracions sobre l'algorisme diagnòstic de FPI¹⁹:

- El patró de probable NIU pot rebre un diagnòstic de FPI després d'una discussió multidisciplinària sense confirmació mitjançant biòpsia pulmonar en un entorn clínic adequat (p. ex. home, 60 anys, fumador).
- La RBA pot ser adequada en alguns pacients amb patró de probable NIU.
- La CBTB es pot preferir a la biòpsia pulmonar quirúrgica en centres amb experiència adequada i/o en algunes poblacions de pacients.
- Un BPQ posterior es pot justificar en alguns pacients amb troballes no diagnòstiques a la criobiòpsia.

Críteris diagnòstics

Després de l'exclusió de causants de la MPID, el diagnòstic de FPI es basa en la combinació dels patrons radiològic i histològic (*Taula 8*)¹⁹.

Taula 8. Críteris diagnòstics de FPI

Sospita FPI		Patró histològic			
		NIU	Probable NIU	Indeterminat per a NIU o absència de biòpsia	Diagnòstic alternatiu
Patró TCAR	NIU	FPI	FPI	FPI	No FPI
	Probable NIU	FPI	FPI	Probable FPI	No FPI
	Indeterminat	FPI	Probable FPI	Indeterminat	No FPI
	Diagnòstic alternatiu	Probable FPI	Indeterminat	No FPI	No FPI

FPI: fibrosi pulmonar idiopàtica; NIU: pneumònia intersticial usual; TCAR: tomografia computada d'alta resolució.
Font: Adaptada de Raghu et al.¹⁹

El diagnòstic de probable FPI s'estableix quan es compleix qualsevol dels següents críteris:

- Bronquièctasis o bronquiolèctasis de moderades a greus (definides com a: lleus en 4 o més lòbuls, inclosa la língula com a lòbul, o de moderades a greus en 2 o més lòbuls) en un pacient masculí >50 anys o femení >60 anys.
- Reticulació >30% en la TCAR en un pacient >70 anys.
- Augment del recompte de neutròfils i/o absència de limfocitosi a la rentada broncoalveolar.
- Decisió del comitè multidisciplinari amb diagnòstic de certesa de FPI.



3. TRACTAMENT

3.1. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

Les guies de pràctica clínica i consensos internacionals, basats en l'evidència científica, recolzen de manera consistent l'ús de fàrmacs antifibròtics pel tractament de la FPI^{19,43,44}. Es tracta de fàrmacs amb la categoria de medicament orfe (EMA) i al nostre país és una Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (MHDA). En l'àmbit del CatSalut requereix el compliment dels criteris d'indicació i seguiment clínic en el registre de pacients i tractament MHDA.

Pirfenidona

Pirfenidona és un tractament antifibròtic i antiinflamatori que va ser aprovat pel tractament de la FPI a Europa l'any 2011 i als EEUU el 2014⁴⁵.

Mecanisme d'acció

La diana celular sobre la que actua no està del tot establerta, però es tracta d'una molècula pleotròpica que atenua la proliferació de fibroblasts i l'acumulació de matriu extracel·lular inhibint citocines, com el factor de creixement transformant beta (TGF- β 1), factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF) i bloqueja l'alliberament de citocines proinflamatòries (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), incrementant alhora l'expressió de citocina antiinflamatòria (IL-10)⁴⁶.

Estudis d'eficàcia i seguretat

La pirfenidona es va avaluar en pacients amb FPI en tres assajos clínics multinacionals, aleatoritzats, doble cec, controlats amb placebo: CAPACITY 1 i 2 (any 2011, PIPF-004/006; NCT00287716/NCT00287729) i ASCEND (any 2014, PIPF-016; NCT01366209)^{47,48}. Aquests assajos clínics en fase III van avaluar la pirfenidona en pacients amb FPI amb una CVF major del 50% pred. i de la DLCO major del 35% pred. (CAPACITY) o del 30% pred. (ASCEND). Els pacients tractats amb pirfenidona van presentar menor deteriorament de la funció pulmonar (CVF i DLCO), amb una progressió més lenta de la malaltia, i una reducció de la mortalitat⁴⁸⁻⁵⁰. Prèviament, però, la pirfenidona fou comercialitzada al Japó amb el nom de Pirespa® l'any 2008, arran d'un assaig clínic realitzat al Japó l'any 2005 en pacients amb FPI on observaren que els pacients en tractament amb pirfenidona tenien una disminució menor de la CVF en comparació amb el grup placebo⁵¹.

Indicació

Actualment, la indicació de pirfenidona (ESBRIET®) finançada pel CatSalut és en FPI lleu-moderada amb CVF 50-80% i DLCO \geq 30% pred⁵².

Posologia, presentació i forma d'administració

ESBRIET® es presenta en comprimits de 267 mg i 801 mg a prendre per via oral (sencers amb aigua i durant els àpats). La dosi diària s'administra incrementant-se de forma gradual durant les primeres 2 setmanes, de tal manera que la primera setmana el pacient pren 1 comprimit de 267 mg per esmorzar-dinar-



sopar (801 mg/dia); la segona setmana pren 2 comprimits de 267 mg (534 mg) per esmorzar-dinar-sopar (1602 mg/dia) i la tercera setmana 1 comprimit de 801 mg (esmorzar-dinar-sopar), arribant a la dosi diària recomanada de 2403 mg/dia, si hi ha bona tolerància i no presenta efectes secundaris.

Efectes adversos

La pirfenidona es considera un tractament segur i generalment ben tolerat. Els efectes adversos es mostren a la *taula 9*, destacant els efectes gastrointestinals i cutanis.

Taula 9. Efectes adversos de pirfenidona (ESBRIET®)

Molt freqüents ≥1/10	Freqüents ≥ 1/100 a < 1/10	Poc freqüents ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rars ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Gastrointestinals: Dispèpsia, nàusees, vòmits, diarrea, restrenyiment, reflux gastro- esofàgic Nutrició: Pèrdua de pes, hiporèxia	Hepàtics: Elevació transaminases (ALT, AST, GGT) Gastrointestinals: Gastritis, flatulència, distensió abdominal		Hepàtics: Elevació bilirubina
Cutanis: Erupció/ Rash (eritematós, papular)	Fotosensibilitat, prurit, sequedat de pell, fogots	Angioedema	<i>Síndrome de Stevens-Johnson;</i> Necròlisi epidèrmica tòxica
Cefalea, mareig fatiga, insomni; Artràlgies	Miàlgies; Somnolència	Agranulocitosi; Hiponatrèmia	

AST: aspartat-aminotransferasa; ALT: alanina-aminotransferasa; GGT: gamma-glutamilttransferasa



Taula 10. Prevenció i maneig dels efectes adversos més freqüents de pifrenidona (ESBRIET®)

Efecte advers	Prevenció i monitoratge	Tractament
Nàusees / vòmits Dispèpsia	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre amb els àpats • Inici amb dosis progressives 	<ul style="list-style-type: none"> • Tractament simptomàtic: antiemètics i inhibidors bomba de protons (pantoprazole) o procinètics. • Revisar dieta • Valorar modificacions de dosi segons gravetat: <ul style="list-style-type: none"> ↓Do⁺ → si normalització: ↑Do⁺ (Do_{red} → Do_{màx}) → si persisteix: Stop-t (1-2 setmanes)# i tornar a Do_{màx} sempre que sigui possible. <p>⁺ 1-2 comprimets, 2-3 vegades al dia [‡] Augmentar la dosi en un període de temps més llarg (p. ex. cada 2 setmanes); primer incrementar la dosi nocturna, abans que la del matí.</p>
Rash / Fotosensibilitat	<ul style="list-style-type: none"> • Informar el pacient sobre el risc de toxicitat cutània • Indicar mesures de protecció solar 	<p>a) Si reacció al·lèrgica#: Stop-def + iniciar antihistamínic i corticoides sistèmics (si escau).</p> <p>b) En cas de rash/fotosensibilitat lleu-moderats (només eritema/descamació): ↓Do i si persisteix després de 7 dies → Stop-t 15 dies → resolució → ↑Do (Do_{red} → Do_{màx}) (segons tolerància). Tractament simptomàtic.</p> <p>c) Si fotosensibilitat greu (eritema i edema amb exsudació, ampolles...): Stop-def</p> <p>Altres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valoració per dermatologia • Valorar ↑Do (Do_{red}) (4 setmanes) només si hi ha resolució completa i conjuntament amb dermatologia • Reforçar evitació/protecció solar • Revisar medicació concomitant <p>#Poc freqüent i en parts del cos no exposades al sol</p>



<p>Toxicitat hepàtica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Informar el pacient sobre el risc i els símptomes d'hepatotoxicitat • Monitorar perfil hepàtic*: • Previ al tractament i 3 setmanes després • Els primers 6 mesos: mensual • Mentre duri el tractament: cada 3 mesos • Evitar consum d'alcohol i altres hepatotòxics 	<p>a) AST i/o ALT >3 i ≤ 5 x LSN sense símptomes ni hiperbilirubinèmia: ↓Do o Stop-t →normalització perfil hepàtic→ ↑Do (Do_{red} → $Do_{màx}$) (segons tolerància)</p> <p>b) AST i/o ALT >3 i ≤ 5 x LSN + símptomes o hiperbilirubinèmia: Stop-def</p> <p>c) AST i/o ALT >5 x LSN: Stop-def</p> <p>Altres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisar/suspendre altres hepatotòxics: paracetamol, alcohol... • Descartar altres causes d'afectació hepàtica • Derivar a Digestiu: b) i c)
---------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RGE: reflux gastroesofàgic; IECA: inhibidor de l'enzim conversor de l'angiotensina; AST: aspartat-aminotransferasa; ALT: alanina-aminotransferasa; LSN: límit superior normalitat.

↑Do: reducció de dosi; **Stop-t/def**: interrupció temporal/definitiva del fàrmac; **↑Do**: reintroducció de dosi; **Do_{red}**: dosi reduïda; **Do_{màx}**: dosi màxima; *Si interrupció de medicació >14 dies consecutius, reiniciar-la amb augment gradual de dosi fins a la dosi diària recomanada. Si és <14 dies, no cal; *Fins a l'1% de casos pot presentar augment dels enzims hepàtics. Font: adaptada del protocol de FPI (Hospital del Mar) (2022)

Contraindicacions

- Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C) o malaltia hepàtica terminal.
- Insuficiència renal greu (CrCl <30 ml/min) o malaltia terminal que precisi diàlisi.
- Ús concomitant de fluvoxamina (inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina) o inhibidors potents del CYP1A2 (*vegeu l'apartat Interaccions*).
- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Antecedent d'angioedema amb pifrenidona.

Precaucions

- Insuficiència hepàtica lleu o moderada (Child-Pugh A i B)
- Tabac (*vegeu l'apartat Interaccions*).

Poblacions especials

- Població d'edat avançada: no cal ajustar la dosi en pacients amb edat ≥ 65 anys.



- Pacients amb insuficiència hepàtica:
 - *No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada (Child-Pugh A i B). Tanmateix, les concentracions plasmàtiques de pirfenidona poden estar més elevades en aquesta població i es recomana precaució quan s'administri pirfenidona.
 - *S'ha de vigilar estretament els pacients que requereixen al mateix temps un inhibidor del CYP1A2, per detectar toxicitat i ajustar dosis.
 - *No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu o malaltia hepàtica terminal, per la qual cosa no s'ha d'utilitzar en aquests pacients.
 - *Es recomana vigilar la funció hepàtica durant el tractament i realitzar els ajustos necessaris de la dosi en cas d'elevació dels enzims hepàtics.
- Pacients amb insuficiència renal:
 - *No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu.
 - *S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència renal moderada.
 - *Contraindicat en pacients amb insuficiència renal greu (CrCl < 30 ml/min) o malaltia renal terminal que requereixi diàlisi.
- Població pediàtrica: no té indicació.
- Embaràs i lactància: no hi ha dades sobre l'ús de pirfenidona en dones embarassades i es desconeix si la pirfenidona i els seus metabòlits s'excreten a la llet materna. Per tant, no es recomana el seu ús.

Interaccions

La pirfenidona és metabolitzada aproximadament en un 70-80% mitjançant el CYP1A2, i en menor proporció per altres formes del citocrom P450 (CYP), com CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Durant el tractament amb pirfenidona, s'evitarà administrar fàrmacs o combinacions de fàrmacs que siguin inhibidors moderats o potents del CYP1A2 i conjuntament amb una o més de les isoformes del citocrom P450 que intervenen en el metabolisme de la pirfenidona (és a dir, CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1) (Taula 11).

En cas de dubtes consultar amb el Servei de Farmàcia de cada centre. També es poden consultar: la fitxa tècnica, guies de pràctica clínica, alertes de l'AEMPS i bases de dades específiques com *drugs@interaction checker*, *medscape drug interaction checker*, *Lexicomp@interaction lookup*, *Micromedex@ solutions*, *Epocrates@ interaction checker*.

S'ha de tenir en compte que el present document s'ha elaborat amb l'evidència científica d'Esbriet®, no amb genèric de pirfenidona. Seria recomanable valorar si pirfenidona genèrica és igualment eficaç i amb els mateixos efectes secundaris que Esbriet® en pacients amb FPI.



Taula 11. Interaccions de pirfenidona

Interaccions	Recomanacions
Inductors del CYP1A2^a: <i>Omeprazole</i> ^{**} <i>Rifampicina</i> ^{**} <i>Tabac</i> ^{***}	<ul style="list-style-type: none"> • Associació no recomanada • Evitar l'ús en la mesura del possible • Valorar suspendre un dels principis actius • No fumar durant el tractament amb pirfenidona; aconseguir abstinència tabàquica prèvia
Inhibidors potents del CYP1A2^b: <i>Fluvoxamina</i> <i>Suc d'aranja</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Associació contraïndicada • Suspendre el tractament amb <i>fluvoxamina</i> abans de l'inici i durant el tractament amb pirfenidona • Si no es pot evitar l'ús concomitant de pirfenidona i d'un inhibidor potent i selectiu del CYP1A2: <ul style="list-style-type: none"> – Reduir dosi de pirfenidona (801 mg al dia, 1 càpsula tres vegades al dia) – Vigilar estretament als pacients per a detectar l'aparició d'efectes adversos – Suspendre el tractament amb pirfenidona si fos necessari
Inhibidors moderats del CYP1A2^c: <i>Ciprofloxacina</i> , <i>Amiodarona</i> , <i>Propafenona</i> , <i>Capmatinib</i> , <i>Deferasirox</i> , <i>Estiripentol</i> , <i>Fexinidazol</i> , <i>Givosiran</i> , <i>Mexiletina</i> , <i>Rucaparib</i> , <i>Vemurafenib</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Utilitzar amb precaució • Pot ser necessari reduir la dosi • En el cas de no poder evitar l'administració de <i>ciprofloxacina</i>: <ul style="list-style-type: none"> – Si dosi de 750 mg/12 h: reduir dosi de pirfenidona a 1.602 mg/dia (2 càpsules 3 vegades al dia) – Si dosi 250 mg o 500 mg (1 o 2 vegades al dia): utilitzar pirfenidona amb precaució
Altres^d: Inhibidors del CYP2C9: <i>Amiodarona</i> ^{**} , <i>Fluconazol</i> ^{***} , <i>Gemfibrozil</i> ^{***} Inhibidors del CYP2C19: <i>Omeprazole</i> ^{***} Inhibidors del CYP2D6: <i>Fluoxetina</i> ^{***} , <i>Paroxetina</i> ^{***} Inhibidors del CYP2E1: <i>Tranilcipromina</i> [*] , <i>Amitriptilina</i> [*]	<ul style="list-style-type: none"> • Precaució • Pot ser necessari reduir la dosi de pirfenidona

^aPoden disminuir de forma significativa les concentracions plasmàtiques de pirfenidona; l'exposició a pirfenidona és un 50% menor en els fumadors que en els no fumadors.

^bIncrementen la concentració plasmàtica de pirfenidona amb possible increment dels efectes adversos; extrapolacions in vitro i in vivo indiquen que els inhibidors potents i selectius del CYP1A2 poden augmentar l'exposició a pirfenidona aproximadament de 2 a 4 vegades.

^cIncrementen la concentració plasmàtica de pirfenidona amb possible increment dels efectes adversos; ciprofloxacina incrementa l'exposició a pirfenidona en un 81%.

^dIncrementen l'exposició a pirfenidona (possible augment dels efectes adversos).

^{*}potent; ^{**}moderat; ^{***}lleu



Nintedanib

Nintedanib és un tractament antifibròtic que va ser aprovat a EEUU pel tractament de la FPI l'any 2014 i a Europa el 2015.

Mecanisme d'acció

Nintedanib és un inhibidor pleotrop de la tirosina-cinasa, sent el seu principal blanc la molècula petita de la tirosina-cinasa, especialment els receptors del factor de creixement derivats de plaquetes (PDGFR) α i β , els receptors del factor de creixement de fibroblasts (FGFR) i els receptors del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGFR). Aquests receptors juguen un paper crucial en la regulació de processos cel·lulars com la proliferació cel·lular, la diferenciació cel·lular i l'angiogènesi. A més, nintedanib inhibeix les quinases Lck (proteïna tirosina-cinasa específica dels limfòcits), Lyn (proteïna tirosina-cinasa lyn), Src (proteïna tirosina-cinasa protooncogènica Src) i CSF1R [receptor del factor estimulant de colònies de tipus 1]^{53,54}. En unir-se de manera competitiva al lloc d'unió d'adenosina trifosfat (ATP) d'aquestes quinases, bloqueja les cascades de senyalització intracel·lular que participen en la patogènia de la remodelació del teixit fibròtic en les MPID, inhibint els processos fonamentals en la fibrosi del pulmó, la proliferació i la migració dels fibroblasts i la transformació al fenotip de miofibroblast actiu i la secreció de matriu extracel·lular.

Indicacions

Actualment la indicació de nintedanib (OFEV®) finançada pel CatSalut és en FPI, amb CVF \geq 50 i DLCO \geq 30% pred.⁵⁵.

Posologia, presentació i forma d'administració

OFEV® es presenta en càpsules de 100 mg i 150 mg. La dosi recomanada és de 150 mg/12 hores per via oral. La dosi diària de 100 mg/12 hores només es recomana en aquells pacients que no toleren dosis completes. No s'ha de superar la dosi diària màxima recomanada de 300 mg. Si el pacient s'oblida una dosi, no s'ha de prendre una dosi addicional, sinó que l'administració s'ha de reprendre a la dosi recomanada a l'hora següent del programa establert. Les càpsules s'han de prendre amb aliments, i s'han de deglutir senceres amb aigua, sense mastegar, obrir o partir la càpsula.

Estudis d'eficàcia i seguretat

Eficàcia clínica (INPULSIS): L'eficàcia clínica de nintedanib en pacients amb FPI s'ha estudiat en dos assaigs amb disseny idèntic de fase III, aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo, durant un període de 52 setmanes: INPULSIS-1 i INPULSIS-2. La variable principal va ser la taxa anual de declivi de la CVF (ml/any), i com a variables secundàries, el canvi en la puntuació total del Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) i el temps fins a la primera exacerbació aguda de la FPI. En tots dos estudis, nintedanib va reduir significativament la taxa de declivi de la CVF en comparació amb el placebo, que és consistent amb un alentiment de la progressió de la FPI. A més, la proporció de pacients que van respondre en termes de CVF (pacients



amb una pèrdua absoluta en la CVF predita <5 %) va ser significativament més alta en el grup tractat amb nintedanib que en el grup tractat amb placebo. En les anàlisis que van utilitzar un llindar conservador del 10 % es van observar resultats similars randomized, double-blind, phase 3 trials (INPULSIS-1 and INPULSIS-2. A l'assaig INPULSIS 2 es va observar un augment significatiu del temps fins a la primera exacerbació en el grup tractat amb nintedanib i un menor deteriorament de la qualitat de vida⁵³.

Tractament a llarg termini (INPULSIS-ON): Estudi d'extensió obert de nintedanib realitzat en pacients amb FPI que havien completat el període de tractament de 52 setmanes en un assaig INPULSIS. La mediana del temps d'exposició en els pacients tractats amb nintedanib en els assaigs INPULSIS i INPULSIS-ON va ser de 44,7 mesos. La taxa anual de pèrdua de la CVF durant 192 setmanes, va ser consistent amb la taxa anual de pèrdua de la CVF en els pacients tractats amb nintedanib en els assaigs de fase III INPULSIS. El perfil de seguretat a l'assaig INPULSIS-ON va ser consistent amb l'observat en els assaigs INPULSIS⁵⁶.

Tractament combinat de nintedanib i pirfenidona (INJOURNEY): En aquest assaig obert, aleatoritzat, de fase IV, durant 12 setmanes, es va avaluar la seguretat i tolerabilitat del tractament combinat amb nintedanib (150 mg/12 h) i pirfenidona (801 mg/8 h) en comparació amb nintedanib en monoteràpia. Els efectes adversos gastrointestinals van ser els més freqüents en ambdós grups (69,8% combinat vs. 52,9% monoteràpia) i en línia amb el perfil de seguretat de cada medicament en monoteràpia. La mitjana dels canvis absoluts de la CVF respecte al valor basal a la setmana 12 va ser de -13,3 (17,4) ml en els pacients tractats amb nintedanib i pirfenidona (n = 48) en comparació amb -40,9 (31,4) ml en els pacients tractats amb nintedanib en monoteràpia (n = 44)⁵⁷.

Els estudis del món real recolzen l'eficàcia i seguretat del nintedanib observades en assaigs clínics.

Efectes adversos

Els efectes adversos més freqüents es mostren a la *taula 12*, destacant els efectes gastrointestinals i, concretament la diarrea.



Taula 12. Efectes adversos de nintedanib (OFEV®)

Molt freqüents ≥1/10	Freqüents ≥ 1/100 a < 1/10	Poc freqüents ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rares ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Gastrointestinals: Diarrea, nàusees, dolor abdominal.	Hepàtics: Elevació transaminases (ALT, AST, GGT). Gastrointestinals: Vòmits Nutrició: Pèrdua de pes, gana disminuïda, deshidratació.	Cardíacs: infart de miocardi, hipertensió Gastrointestinals: pancreatitis, colitis. Hepàtics: elevació bilirubina, FA	—
	Erupció cutània	Prurit Alopècia	
	Sagnat	Trombocitopènia	
	Cefalea	Proteinúria	

AST: aspartat-aminotransferasa; ALT: alanina-aminotransferasa; GGT: gamma-glutamilttransferasa; FA: fosfatasa alcalina



Taula 13. Prevenció i maneig dels efectes adversos més freqüents de Nintedanib (OFEV®).

Efecte advers	Prevenció i monitoratge	Tractament
<p>Diarrea¶ El més freqüent (62%) La majoria en els primers 3 mesos Intensitat lleu-moderada 11% necessiten reducció de dosi i 4% retirada del tractament</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Modificacions de la dieta (educació sanitària) • Alertar sobre símptomes de contacte immediat: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 4 deposicions/dia >48-72 hores - Febre o dolor abdominal intens - Deposicions amb sang - Intolerància a líquids 	<p>Segons gravetat:</p> <p>a) Lleu (< 4 deposicions/dia respecte l'inici): Tractament simptomàtic No canvis en la dosi de nintedanib</p> <p>b) Moderada (4-6 deposicions/dia o necessitat de líquids per via endovenosa <24 hores; no interfereix en les activitats de la vida diària): Tractament simptomàtic → Si persisteix >48-72 h: Stop-t → recuperació → ¶Do: Do_{red} (100 mg/12 h) → si recurrència: Stop-def.</p> <p>c) Greu (>6 deposicions/dia o incontinència o interfereix en les activitats de la vida diària o hospitalització o necessitat de líquids per via endovenosa ≥24 hores) o molt greu (conseqüències potencialment mortals (inestabilitat hemodinàmica): Tractament simptomàtic Stop-t → recuperació → ¶Do: Do_{red} (100 mg/12 h) → si persisteix/recurrència: Stop-def <i>La farina de garrofa pot ser útil en el maneig de la diarrea</i>⁵⁸</p>



Efecte advers	Prevenció i monitoratge	Tractament
<p>Toxicitat hepàtica[¶] Augment ≥ 3 vegades LSN (5%). 80% (primers 3 mesos). Reversible en disminuir dosi o suspendre tractament.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil hepàtic previ al tractament, i 3 setmanes després. Els primers 6 mesos, mensual, i després cada 3 mesos. • Insuficiència hepàtica lleu: Dored • Evitar consum d'alcohol i altres hepatotòxics • Alertar sobre símptomes de contacte immediat: <ul style="list-style-type: none"> – Icterícia o colúria – Dolor a hipocondri dret Nàusees i vòmits persistents 	<p>a) AST o ALT ≥ 3 i < 5 x LSN: ↓Do o Stop-t → Normalització: ↑Do (fins Do_{max}: 150 mg/12 h) → AST o ALT ≥ 3 x LSN (després de 2 setmanes): Stop-def</p> <p>b) AST o ALT < 5 x LSN + símptomes o hiperbilirubinèmia: Stop-def</p> <p>c) AST o ALT ≥ 5 x LSN: Stop-def</p> <p>Altres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perfil hepàtic complet: AST, ALT, GGT, FA, bilirubina en 48-72 h • Monitoratge estret un mínim de 8 setmanes • Valorar altres hepatotòxics • Valorar altres causes d'afectació hepàtica • Derivar a Digestiu: b) i c)
<p>Nàusees/vòmits[¶] 25% nàusees i 12% vòmits 9,7% pèrdua de pes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre la medicació amb els àpats • Modificacions de la dieta 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguir recomanacions dietètiques • Tractament simptomàtic: metoclopramida i inhibidors bomba de protons

AST: aspartat-aminotransferasa; ALT: alanina-aminotransferasa; GGT: gamma-glutamilttransferasa; FA: fosfatasa alcalina; LSN: límit superior normalitat.

↓Do: reducció de dosi; **Stop-t/def**: interrupció temporal/definitiva del fàrmac; **↑Do**: reintroducció dosi; Do_{max} : dosi reduïda; Do_{max} : dosi màxima.

[¶]Assajos clínics INPULSIS⁵³

Font: adaptada del protocol de FPI (Hospital del Mar) [2022]

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials

- Pacients d'edat avançada:
 - A priori, no és necessari un ajustament de la dosi en pacients amb edat > 65 anys, ja que no s'han observat diferències globals en la seguretat i l'eficàcia en aquest grup d'edat.
 - No obstant això, cal tenir en compte que els pacients amb una edat ≥ 75 anys poden tenir més probabilitats de necessitar una reducció de la dosi per tractar els efectes adversos.



- Pacients amb insuficiència renal:
 - No es requereix un ajustament de dosi inicial en pacients amb insuficiència renal lleu a moderada.
 - No obstant això, la seguretat, l'eficàcia i la farmacocinètica de nintedanib no s'han estudiat en pacients amb insuficiència renal greu (CrCl < 30 ml/min).
- Pacients amb insuficiència hepàtica:
 - En pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child Pugh A), la dosi recomanada de nintedanib és de 100 mg/12 hores, i cal considerar la interrupció o la suspensió del tractament per al maneig dels efectes adversos.
 - En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child Pugh B) i greu (Child Pugh C), no es recomana tractar amb nintedanib, ja que la seva seguretat i eficàcia no s'han estudiat en pacients amb aquesta patologia.

- Comorbiditat cardiovascular:

Els pacients amb antecedents recents (< 6 mesos) d'infart de miocardi, angina inestable o esdeveniments trombòtics es van excloure dels assaigs clínics. Tanmateix, durant les 52 setmanes de l'assaig INPULSIS els esdeveniments cardíacs reportats van ser similars en pacients que rebien nintedanib als que rebien placebo (10% versus 10,6%). Les dades combinades dels assaigs TOMORROW i INPULSIS suggereixen que entre 1107 pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular ateroscleròtica i/o almenys un factor de risc cardiovascular (hipertensió, dislipèmia, IMC > 30 kg/m², tabaquisme, diabetis) a l'inici de l'estudi, la incidència d'infart de miocardi va ser més alta (3,03 vs. 1,16 per cada 100 pacients-anys), la taxa d'incidència d'altres cardiopaties isquèmiques va ser menor (1,85 vs. 3,28 per cada 100 anys-pacient), i la incidència d'esdeveniments cardiovasculars adversos importants va ser similar (3,88 vs. 3,49 per cada 100 anys-pacient) en pacients que van rebre nintedanib vs. placebo, respectivament. En vida real (sense poder comparar amb casos control), s'han documentat escassos esdeveniments cardiovasculars en pacients tractats amb nintedanib, principalment infart agut de miocardi o accident cerebrovascular isquèmic⁵⁹.

Per tant, tot i que no existeix evidència sobre l'associació dels esdeveniments cardiovasculars i la presa de nintedanib, si apareixen símptomes o signes d'isquèmia miocàrdica aguda durant el tractament s'ha de valorar suspendre el tractament amb nintedanib, encara que sigui momentàniament, per prioritzar el tractament agut de la isquèmica.

- Anticoagulació i nintedanib:

La inhibició del receptor del VEGFR pot estar associada a un augment del risc d'hemorràgia. Els pacients amb risc conegut de presentar sagnat, inclosos els pacients amb una predisposició hereditària al sagnat o els pacients que rebien una dosi completa d'anticoagulant warfarínic o doble antiagregació, es van excloure dels assaigs clínics. Els estudis observacionals del món real



han documentat esdeveniments hemorràgics mínims. En el registre EMPIRE, que va incloure a 208 pacients que rebien nintedanib i teràpia anticoagulant i/o antiagregant plaquetari, només dos pacients van experimentar un esdeveniment hemorràgic⁶⁰. En un estudi recent observacional, els pacients amb FPI i tractament amb nintedanib i anticoagulants no van presentar episodis d'hemorràgia⁶¹. No s'han documentat episodis hemorràgics en pacients que prenen concomitantment nintedanib i nous anticoagulants orals (NACO).

Per tant, no hi ha prou evidència per contraindicar nintedanib en pacients que prenen anticoagulants. En pacients amb FPI que prenen anticoagulants i se'ls inicia tractament amb nintedanib es recomana que s'avalui el risc-benefici d'aquesta combinació i es faci un control estret.

- **Cirurgia i nintedanib:**
S'ha considerat el potencial risc de complicacions com sagnat intraoperatori o cicatrització retardada de ferides en pacients sotmesos a trasplantament de pulmó. No obstant això, dades de diversos estudis del món real suggereixen que l'ús previ de nintedanib no augmenta les complicacions intra o postoperatòries del trasplantament pulmonar⁶². Les recomanacions quant a cirurgia són les següents: en cirurgia menor, no cal interrompre el tractament; en cirurgia major electiva (sobretot abdominal), interrompre 1-2 dies abans de la cirurgia i es pot reiniciar 4 setmanes després en el cas de cirurgia abdominal; en la resta tan aviat toleri la dieta oral, si hi ha una correcta evolució, assegurar una adequada cicatrització de les ferides abans de reiniciar-lo; en cirurgia urgent, no demorar la cirurgia.

Contraindicacions

- **Embaràs:** No hi ha informació sobre l'ús de nintedanib en dones embarassades, però els estudis preclínic d'aquest principi actiu en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. Com a nintedanib pot causar dany fetal també en humans, no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs i s'han de fer proves d'embaràs abans i durant el tractament amb nintedanib, segons procedeixi. S'ha d'aconsejar a les pacients que informin el seu metge o farmacèutic si es queden embarassades durant el tractament amb nintedanib. Si una pacient es queda embarassada mentre està rebent tractament amb nintedanib, s'ha de suspendre el tractament i la pacient ha de rebre la informació corresponent sobre el risc potencial que existeix per al fetus.
- Hipersensibilitat a nintedanib, als cacauets, a la soja o a algun dels excipients.

Interaccions

Nintedanib és un substrat de la Glicoproteïna-P (Gp-P) (Taula 14). No s'han descrit altres interaccions valorables amb altres fàrmacs. Tan sols una petita proporció de la biotransformació de nintedanib es produeix a través de les vies del CYP. Nintedanib i els seus metabòlits, la porció d'àcid lliure BIBF 1202 i el seu glucurònid BIBF 1202, no van inhibir ni van induir els enzims CYP en estudis



preclínic amb animals. Així doncs, es considera que hi ha poques probabilitats que es produeixin interaccions farmacològiques amb nintedanib basant-se en el metabolisme del CYP. L'administració conjunta de nintedanib amb anticonceptius hormonal orals no va alterar la farmacocinètica dels anticonceptius hormonal orals de forma significativa. L'administració conjunta de nintedanib i bosentan no va alterar la farmacocinètica de nintedanib.

Taula 14. Interaccions de nintedanib

Interaccions	Recomanacions
<p>Inhibidors potents de la Gp-P: Poden augmentar l'exposició a nintedanib</p> <p><i>Ketoconazol, Eritromicina, Ciclosporina</i></p>	<p>Precaució. Cal controlar estretament els pacients per avaluar la tolerabilitat a nintedanib</p>
<p>Inductors de la Gp-P: Poden disminuir l'exposició a nintedanib</p> <p><i>Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoïna, Herba de Sant Joan (Hypericum perforatum)</i></p>	<p>Valorar la selecció d'un medicament concomitant alternatiu que no tingui (o sigui mínima) potencial d'inducció de la Gp-P</p>

Gp-P: Glicoproteïna-P

Perfil de pacients

- En les anàlisis *post hoc* de dades agrupades dels assaigs INPULSIS, l'efecte del tractament de nintedanib no es va veure influenciat per la presència d'emfisema ni per la presència d'una relació VEF1/CVF $\leq 0,8$ ⁶³.
- En l'assaig clínic *INSTAGE* es va avaluar l'eficàcia i la seguretat de nintedanib més sildenafil en comparació amb nintedanib en monoteràpia en pacients amb FPI i DLco $\leq 35\%$ pred. durant 24 setmanes. No es van observar diferències significatives en la puntuació total del SGRQ a la setmana 12 (variable principal)⁶⁴. Una comparació *post hoc* va demostrar que la disminució de la CVF en els pacients tractats amb nintedanib en monoteràpia va ser consistent amb la disminució de la CVF en els pacients tractats amb nintedanib, amb malaltia menys avançada, en els assaigs INPULSIS de fase III⁶⁵.
- A l'assaig clínic INMARK, en pacients amb FPI i CVF $\geq 80\%$ pred., no es van observar canvis significatius en els biomarcadors de recanvi de la matriu extracel.lular amb nintedanib o sense (objectiu principal), però es va demostrar una disminució de la caiguda de la CVF en el grup tractat amb nintedanib durant 12 setmanes⁶⁶.
- En les anàlisis *post hoc* de INPULSIS els pacients amb CVF $> 90\%$, tenien la mateixa taxa de disminució de CVF i rebien el mateix benefici del nintedanib que els pacients amb un volum pulmonar més deteriorat⁶⁷.
- Actualment la indicació de nintedanib està limitada a pacients amb CVF $> 50\%$, ja que els assaigs clínics INPULSIS havien exclòs els pacients amb CVF $< 50\%$.



L'estudi INPULSIS-ON, que va incloure 24 pacients amb FPI greu (CVF $\leq 50\%$), va observar que la taxa de declivi de la CVF en ambdós grups (CVF $\leq 50\%$ i CVF $> 50\%$) va ser similar a l'observada a l'assaig INPULSIS⁶⁸. El que suggeria un benefici de nintedanib també en malaltia avançada.

- Les anàlisis de les dades dels estudis TOMORROW, INPULSIS I i II i INMARK van demostrar una reducció del descens de la CVF independentment del número de comorbiditats (< 5 o ≥ 5) o de la puntuació de l'índex de Charlson⁶⁹.

Per tant, el benefici de nintedanib en pacients amb FPI és independent de la CVF a l'inici, l'existència o no d'emfisema associat, i de l'índex de Charlson per comorbiditats del pacient.

Consideracions en iniciar tractament antifibròtic

- La indicació i el seguiment del tractament antifibròtic l'han de fer professionals amb experiència en el maneig de les MPID i en l'ús d'aquests fàrmacs.
- Cal valorar el tractament antifibròtic des del moment del diagnòstic en tots els pacients amb FPI, inclosos els pacients amb CVF "preservada". Aquests pacients poden tenir alteracions d'altres paràmetres (DLCO, dessaturació a l'exercici o símptomes), que s'han de tenir presents⁷⁰.
- Cal tenir en compte: gravetat/pronòstic de la FPI, edat i comorbiditats, medicació concomitant i preferències del pacient.
- Cal considerar en l'elecció del fàrmac antifibròtic: tabaquisme, medicació concomitant (antiagregació/anticoagulació; interaccions), presència d'emfisema i altres comorbiditats, aficions/professions amb exposició solar (pescadors, pagesos, platja, muntanya...), i preferències del pacient.
- S'han de prevenir i monitorar els efectes adversos i detectar-los des de l'inici per tal que no s'agreguin i assegurar l'adherència al tractament. Sempre valorar beneficis i impacte en la qualitat de vida.

3.2. TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC

Oxigenoteràpia domiciliària

L'oxigenoteràpia domiciliària (OD) constitueix un pilar en el tractament de la FPI, ja que en la seva evolució aquests pacients desenvoluparan hipoxèmia inicialment només en esforç i posteriorment insuficiència respiratòria crònica. Per tant, s'han de considerar dues situacions: pacient amb FPI i hipoxèmia greu ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, en repòs) i pacient amb FPI i dessaturació sols a l'esforç ($\text{SpO}_2 \leq 88\%$)^{1,19}.

Indicacions de l'OD

a) Hipoxèmia greu (insuficiència respiratòria crònica)

Les guies de pràctica clínica recomanen la prescripció d'OD en pacients amb FPI i hipoxèmia en repòs (recomanació forta amb una molt baixa evidència); es basen en dades extrapolades de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), on s'ha demostrat que l'OD redueix la mortalitat, alleuja la dispnea i millora la qualitat de vida, i pot prevenir la disfunció d'altres òrgans, com la hipertensió pulmonar^{1,71}.



b) Dessaturació sols a l'esforç

La hipoxèmia en esforç es relaciona amb la presència d'hipertensió pulmonar i un risc major de mortalitat en pacients amb MPID⁷². L'oxigenoteràpia pot millorar la capacitat d'exercici, mesurada a la PM6M i prova d'esforç cardiopulmonar, respecte del placebo en pacients amb FPI que dessaturen en l'esforç⁷³. En canvi, hi ha poca informació sobre els beneficis de l'oxigenoteràpia quan s'usa en la vida diària en aquest perfil de pacients. Un únic assaig clínic creuat de 2 setmanes ha avaluat l'impacte de l'OD en la qualitat de vida de 84 pacients amb MPID fibròtica i $SpO_2 < 88\%$ a la PM6M, i ha conclòs que hi ha una millora de les puntuacions al *King Interstitial Lung Disease* (K-BILD) (puntuació total, dispnea, activitats i símptomes toràcics), i del SGRQ (puntuació total i d'activitat) en pacients amb OD respecte del grup placebo⁷⁴. Calen estudis que investiguin l'impacte de l'OD a més llarg termini, en activitat física diària o mortalitat.

La recomanació de la prescripció d'OD en pacients amb FPI i dessaturació sols a l'esforç és condicional amb una baixa evidència^{1,71}. Per tant, en aquests casos s'ha d'individualitzar la seva indicació tenint en compte les preferències del pacient, la capacitat i desig de mobilitat del pacient. Per altra banda, és important assegurar una adequada correcció de la hipoxèmia amb l'oxigen (amb una PM6M) i considerar la prescripció d'oxigen líquid en pacients que precisin fluxos d'oxigen $>3L/min$ ^{71,75}.

Premisses abans de prescriure OD

- Assegurar que el pacient no fuma
- Gasometria arterial (aire ambient i en repòs)
- Titular flux ($SpO_2 > 90\%$)
- PM6M (per valorar la dessaturació en l'esforç)
- Educació sanitària: Informar sobre les normes d'ús, beneficis i riscos. Si el pacient té pulsioxímetre al domicili, ajudar a interpretar els valors.

Seguiment específic del pacient amb OD

- Assegurar que el pacient no fuma
- Interrogar sobre compliment (adherència)
- Visita al mes de l'inici de l'OD
- Comprovar en cada visita SpO_2 amb el dispositiu del pacient
- Sol·licitar gasometria arterial si hi ha risc d'hipercàpnia

Rehabilitació pulmonar

La majoria dels estudis publicats sobre rehabilitació pulmonar en pacients amb FPI, són heterogenis quant al disseny i les característiques dels programes⁷⁶⁻⁷⁸. Dues revisions sistemàtiques⁷⁶⁻⁷⁷, conclouen que:

- La rehabilitació pulmonar aporta beneficis en els pacients amb FPI en incrementar la capacitat d'exercici, millorar la qualitat de vida i el grau de dispnea.
- Els beneficis es mantenen fins 12 mesos després de l'inici dels programes.



- És un tractament segur.
- Les taxes de finalització i de magnitud de la resposta són similars a les dels pacients amb MPOC.

Tanmateix, l'efecte de la rehabilitació pulmonar en la supervivència a llarg termini o en canvis en l'estil de vida és incert donada la progressió relativament ràpida d'aquesta malaltia.

Les guies internacionals de FPI de l'any 2011 van fer una recomanació dèbil amb una evidència de baixa qualitat, considerant que la majoria de pacients amb FPI havien de ser inclosos en programes de rehabilitació pulmonar, i incorporant-la a l'esquema de maneig no farmacològic d'aquests pacients¹; l'actualització del 2022 d'aquestes guies manté que la rehabilitació pulmonar ha de formar part del maneig estàndard d'aquests pacients¹⁹.

Per tant, la inclusió en programes de rehabilitació pulmonar s'ha d'oferir a tots aquells pacients amb FPI tributaris de beneficiar-se, amb l'objectiu d'alleujar la dispnea, millorar la tolerància a l'exercici i la qualitat de vida.

Maneig de la tos i la dispnea

El maneig dels símptomes respiratoris en el pacient amb FPI ha de començar en el moment del diagnòstic i adaptar-se a les necessitats del pacient al llarg de la seva malaltia.

Dispnea

La dispnea és el símptoma més comú i sovint el símptoma inicial que experimenten els pacients amb FPI⁷⁹. La seva etiologia és multifactorial i inclou limitacions tant en la ventilació com en la vascularització pulmonar: reducció de la compliança pulmonar, pèrdua de volum pulmonar, augment de l'espai mort ventilatori, augment de l'impuls respiratori, alteració de l'intercanvi gasós i hipertensió pulmonar⁸⁰.

La dispnea condiona una important pèrdua de qualitat de vida en el pacient respiratori crònic⁸¹. Així i tot, les opcions terapèutiques per pal·liar aquest símptoma en el pacient afecte de FPI són molt limitades. Els tractaments antifibròtics, tot i demostrar un alentiment de la pèrdua de funció pulmonar, no han demostrat tenir cap efecte sobre la dispnea.

Les recomanacions actuals inclouen la morfina en el tractament de la dispnea relacionada amb la FPI per la seva eficàcia provada en les malalties respiratòries cròniques en general⁸². Els opioides actuen sobre els receptors del sistema nerviós central i perifèric, disminuint l'ansietat, modulant la percepció central de la dispnea i reduint l'impuls respiratori^{80,83}. Tot i que no existeixen assajos clínics per avaluar l'efectivitat dels opioides per la dispnea, sí que existeix un recent assaig clínic que demostra reduir la tos, a una dosi de 10 mg/12 h, amb millora de la qualitat de vida. L'evidència actual sobre l'eficàcia de la morfina oral com a tractament de la dispnea i sobre la seva seguretat en el pacient afecte de FPI es basa en estudis retrospectius que inclouen pocs pacients^{80,83}. L'oxigenoteràpia



s'ha postulat com un tractament potencial per a reduir els nivells de dispnea durant l'esforç en aquells pacients que presenten hipoxèmia en esforç^{84,85}.

Tos

La tos afecta al 50-80% dels pacients amb FPI⁷⁹ i s'ha relacionat com un factor independent de progressió de la malaltia⁸⁶. La presència de tos crònica en els pacients amb FPI pot impactar de forma greu en la seva qualitat de vida pel seu efecte sobre l'afectació del son, la limitació de la parla o causant dessaturacions significatives, així com dolors muculoesquelètics o incontinència urinària. Per tant, la tos condiciona importants limitacions socials en la vida dels pacients amb FPI⁸⁷.

Els mecanismes de la tos en la FPI no són del tot coneguts. Es postula que en aquests pacients el reflex de la tos té una sensibilitat incrementada; podria ser el resultat de l'augment de les forces de tracció, que afecten els receptors d'estirament; altres possibles mecanismes podrien implicar la destrucció, per la mateixa fibrosi, dels nervis inhibidors o la sobreestimulació del nervi vague^{87,88}.

Tenint en compte els principals mecanismes de la tos descrits, les guies recomanen considerar fàrmacs opioides (morfina) o neuromoduladors com la gabapentina⁸⁹⁻⁹⁰. Tot i això, aquesta recomanació es basa en assajos clínics limitats amb una mostra molt petita de pacients amb FPI⁸⁹⁻⁹⁰.

Altres dos fàrmacs han estat avaluats pel tractament de la tos en els pacients amb FPI. La talidomida és un potent fàrmac immunomodulador, que ha demostrat una millora significativa de la qualitat de la vida relacionada amb la tos en pacients amb FPI⁹¹. No obstant això, l'ús de la talidomida no està recomanat pels grups d'experts pels seus efectes secundaris, reportats en més del 70% dels pacients, algun d'ells potencialment greus com la bradicàrdia asimptomàtica⁹⁰. Aquest fàrmac no està disponible al nostre país. Finalment, l'ús d'una formulació de cromoglicat de sodi nebulitzat va demostrar millorar la freqüència de la tos, però no va tenir efecte sobre la qualitat de vida o la gravetat de la tos en els pacients amb FPI⁹². Actualment, s'està portant a terme un assaig clínic fase II amb Nalbuphine dirigit al tractament de la tos en FPI.

Taula 15. Maneig de la tos i la dispnea

- Bromur d'ipratropi 2 inh/6-8 h
- Dextrometorfan 15 mg/5 ml 5-10 ml/8 h
- Codeïna 28,7 mg 1 c/8-12-24 h (segons símptomes)
- Insistir en mesures anti-reflux gastroesofàgic
- Morfina (alliberament retardat) 5-10 mg/12-24 h (segons símptomes)
- Valorar la necessitat d'oxigenoteràpia
- Derivar a tècniques d'estalvi energètic i fisioteràpia respiratòria

És important investigar i descartar processos intercurrents i comorbiditats: infecció respiratòria, reflux gastroesofàgic, fàrmacs (IECA), tromboembolisme pulmonar, insuficiència cardíaca, pneumotòrax, tos psicògena.



Trasplantament pulmonar

Segons el darrer consens de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) publicat l'any 2021⁹³, el trasplantament pulmonar s'ha de considerar per a adults amb malaltia pulmonar crònica en etapa terminal que compleixin els criteris generals següents:

1. Alt risc de mort (>50%) a causa de malaltia pulmonar en els pròxims 2 anys si no es realitza el trasplantament pulmonar.
2. Alta probabilitat de supervivència a 5 anys (>80%) després del trasplantament des d'una perspectiva mèdica general, sempre que hi hagi una funció adequada de l'empelt.

A més que els candidats potencials compleixin els requisits generals per ser considerats per a un trasplantament, cal dur a terme una avaluació exhaustiva de factors clínics i psicosocials per tal d'identificar aquells que podrien constituir una contraindicació absoluta. És important reconèixer que, encara que certs factors de risc no exclouen de manera definitiva la possibilitat de fer el procediment, poden actuar de manera acumulativa i augmentar significativament el risc per a un pacient específic. L'avaluació de la idoneïtat per a un trasplantament de pulmó implica una avaluació exhaustiva per seleccionar els candidats adequats i optimitzar-ne l'estat de salut, amb l'objectiu de millorar les possibilitats d'èxit. L'elegibilitat depèn en gran manera de l'experiència del centre en el maneig de pacients amb factors de risc significatius.

De la mateixa manera, la decisió d'inclusió de pacient a la llista d'espera es basa en una avaluació integral que considera la gravetat de la malaltia, el temps d'espera estimat i l'esperança de vida sense el trasplantament. Per fer-ho, és necessari fer un seguiment periòdic, a fi de sospesar els riscos i beneficis del procediment, especialment en cas de canvis en l'estat del pacient que puguin afectar els resultats. La valoració paral·lela per part dels serveis de cures palliatives d'un pacient remès a avaluació de trasplantament de pulmó, s'ha d'individualitzar, per tal d'optimitzar el tractament i donar suport a la presa de decisions a totes les etapes del procés.

La normativa ISHLT ha establert també les contraindicacions absolutes i relatives (factors de risc/risc alt) per al trasplantament pulmonar⁹³. Addicionalment, hi ha nombroses condicions mèdiques i psicosocials que poden ser contemplades com a contraindicacions relatives o factors de risc que, de manera individual o combinada, poden desaconsellar el trasplantament en el cas d'un candidat específic. Alguns d'aquests factors de risc representen característiques del receptor que són susceptibles de modificació, per la qual cosa poden ser optimitzades (*Annexos 5,6 i 7*).

La MPID és la primera causa de trasplantament pulmonar al món actualment⁹³. **Per la naturalesa impredecible i el mal pronòstic de la FPI, cal prioritzar la derivació precoç d'aquests pacients a les unitats de trasplantament, i sense limitació en el manteniment del tractament antifibròtic després de l'entrada en llista d'espera, per tal d'assegurar que la seva inclusió a la llista d'espera**



es pugui fer en el moment oportú i amb les garanties necessàries per poder obtenir un òrgan donant⁹⁴. Els criteris de derivació de pacients amb MPID per l'avaluació de trasplantament pulmonar i d'inclusió en llista d'espera, es detallen a la *taula 16*.

Taula 16. Criteris de derivació i d'inclusió en llista d'espera en malaltia pulmonar intersticial difusa

Criteris de derivació

- La derivació s'ha de fer en el moment del diagnòstic, fins i tot si s'està iniciant la teràpia, en cas d'histopatologia NIU o evidència radiogràfica d'un patró NIU probable o definitiu.
- Qualsevol forma de fibrosi pulmonar amb una CVF < 80% pred. o una DLCO < 40% pred.
- Qualsevol forma de fibrosi pulmonar amb un dels següents en els darrers 2 anys:
 - Disminució relativa en la CVF \geq 10%.
 - Disminució relativa en la DLCO \geq 15%.
 - Disminució relativa en la CVF \geq 5% en combinació amb empitjorament dels símptomes respiratoris o progressió radiològica
- Necessitat d'oxigen suplementari, sigui en repòs o durant l'esforç.
- Per a pacients amb fibrosi pulmonar familiar, es recomana una derivació precoç, ja que les manifestacions extrapulmonars poden requerir una consideració especial.

Criteris d'inclusió en llista d'espera

- Qualsevol forma de fibrosi pulmonar amb un dels següents en els darrers 6 mesos malgrat el tractament adequat:
 - Disminució absoluta en la CVF > 10%.
 - Disminució absoluta en la DLCO > 10%.
 - Disminució absoluta en la CVF > 5% amb progressió radiològica
- Dessaturació a < 88% a la PM6M o una disminució > 50 metres a la distància recorreguda a la PM6M en els últims 6 mesos.
- Hipertensió pulmonar en el cateterisme cardíac dret o a l'ecocardiograma bidimensional (en absència de disfunció diastòlica).
- Hospitalització a causa del deteriorament respiratori, pneumotòrax o exacerbació aguda.

Per a pacients amb emfisema concomitant, la CVF pot ser un paràmetre menys fiable.

NIU: pneumònia intersticial usual; CVF: capacitat vital forçada; DLCO: capacitat de difusió del monòxid de carboni; PM6M: prova de la marxa dels 6 minuts.

Font: adaptat de Leard LE, et al.⁹³



Cures palliatives

El tractament dels símptomes resulta un contínuum des del diagnòstic fins a les fases més avançades de la malaltia, quan els pacients ja presenten una gran càrrega simptomàtica, que condiciona una pèrdua important de la qualitat de vida i l'aïllament social, especialment en l'últim any de vida⁹⁵⁻⁹⁷. A més de l'empitjorament dels símptomes respiratoris, la fatiga i el descondicionament físic, els pacients amb FPI experimenten ansietat i depressió. El maneig de la FPI ha de contemplar una gestió integral dels símptomes al llarg del temps i la gravetat, amb una coordinació delicada entre la infermeria gestora del cas i l'equip de cures palliatives.

Els beneficis del tractament palliatiu a les malalties cròniques progressives està àmpliament reconegut^{98,99}. Tot i això, la derivació a cures palliatives dels pacients amb malalties pulmonars avançades es realitza tard¹⁰⁰. Concretament en la FPI, el 71% dels pacients es van derivar en l'últim mes de vida¹⁰¹. La imprevisibilitat de la malaltia, és probablement una de les raons per les quals la majoria de pacients amb FPI moren en centres hospitalaris sotmesos a procediments que perllonguen la vida del pacient^{102,103}. Per altra banda, una derivació massa precoç, quan la malaltia és lleu, pot empitjorar la qualitat de vida a curt termini, probablement per un empitjorament de la depressió o l'ansietat¹⁰⁴. Actualment, no existeixen uns criteris clars sobre quin és el moment idoni per a l'inici de les cures palliatives en el pacient amb FPI, però en les últimes guies de pràctica clínica de l'ERS es recomana valorar la derivació a cures palliatives sempre que el pacient o el seu cuidador presentin necessitats físiques, psicològiques, socials o espirituals no satisfetes¹⁰⁵.

En el maneig dels pacients amb FPI es recomana una avaluació multidisciplinària de les necessitats dels pacients i també dels seus cuidadors, que cobreixi els aspectes físics, psicològics, socials i les necessitats espirituals/existencials¹⁰⁵. Aquesta valoració ha de manejar els símptomes respiratoris, però també és important fomentar les relacions amb els professionals sanitaris que permetin una continuïtat assistencial que fomenti el diàleg, on els pacients puguin expressar la seva preferència respecte de l'ús d'intervencions de suport o vital o decisions sobre el final de vida com el lloc on desitgen morir, per tal d'evitar ingressos hospitalaris i proves diagnòstiques innecessàries en els últims dies de vida del pacient¹⁰⁵.

En conclusió, la inclusió precoç dels pacients amb FPI en fase avançada a un programa multidisciplinari de cures palliatives pot ajudar a controlar adequadament els símptomes, el suport psicològic i a prendre decisions sobre el final de vida, amb l'objectiu de mantenir la qualitat de vida durant tot el procés de la malaltia i sempre en coordinació de la infermeria especialitzada que vetlla per la gestió del cas.



En resum, l'abordatge terapèutic de la FPI cal que sigui integral, impliqui diferents professionals i nivells assistencials, contempli les diferents fases de la malaltia i les comorbiditats i inclogui: ús de fàrmacs antifibròtics, tractament dels símptomes respiratoris (tos i dispnea) i de l'impacte que produeixen en la qualitat de vida dels pacients (que inclogui suport psicològic); i en aquesta línia, és important valorar si el pacient és candidat a oxigenoteràpia suplementària i també si es pot beneficiar de la inclusió en un programa de rehabilitació pulmonar; cal tenir també present el trasplantament pulmonar, i oferir als pacients les cures pal·liatives en fases avançades de la malaltia; no hem d'oblidar tampoc la inclusió dels pacients en assaigs clínics.

3.3. EDUCACIÓ TERAPÈUTICA

L'Educació Terapèutica (ET) es defineix com un procés continu i estructurat que té com a objectiu que les persones amb malalties cròniques aprenguin a comprendre la seva malaltia i a desenvolupar les habilitats necessàries per a gestionar la seva salut de manera efectiva. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) recomana que tots els pacients amb malalties cròniques tinguin accés a programes estructurats d'ET, així com a un pla de tractament individualitzat que promogui el seu apoderament i millori la seva adherència al pla terapèutic¹⁰⁶. L'ET està basada en la idea de capacitar al pacient, i té com a objectius millorar la comprensió de la malaltia, promoure l'autocura i la presa de decisions, i fomentar l'adhesió al tractament, empoderant al pacient en l'autocura i maneig de la seva malaltia, desenvolupant habilitats per a afrontar-la, i per a comunicar-se de manera efectiva, tot això encaminat a millorar la qualitat de vida.

El tractament integral de la FPI és ampli i abasta no sols teràpies amb antifibròtics, sinó també la vacunació, l'oxigenoteràpia, l'avaluació de l'estat nutricional, el suport psicològic. A més, no s'ha d'oblidar la gestió de símptomes refractaris al tractament, la rehabilitació pulmonar, l'atenció palliativa i l'abordatge de comorbiditats, representant així diverses àrees tant per a la intervenció clínica com per a l'educació terapèutica del pacient¹⁰⁷. La infermera especialista en MPID ha de ser present en totes les etapes del procés d'atenció al pacient amb FPI. Aquesta atenció inclou l'educació terapèutica sobre la malaltia i la informació sobre recursos comunitaris¹⁰⁸.

La principal demanda educativa expressada pels pacients que pateixen FPI i els seus cuidadors se centra en la comprensió de la progressió de la malaltia i les cures al final de la vida. Aquestes necessitats d'informació evolucionen al llarg del curs de la malaltia i requereixen una comunicació efectiva, adequada, i empàtica. Hi ha estudis que han avaluat quines són les necessitats educatives identificades pels pacients. Els pacients amb FPI i els seus cuidadors, han reportat que la principal necessitat educativa, és conèixer la progressió de la malaltia i la seva repercussió, i els tractaments disponibles. Les necessitats d'informació varien al llarg de la trajectòria de la malaltia, i aquesta informació ha de ser donada de manera gradual, oportuna i empàtica, perquè tant el pacient com la família puguin comprendre-la i assimilar-la emocionalment¹⁰⁹.



Taula 17. Components de la consulta d'infermeria dels pacients amb FPI

Avaluar pacient. Història clínica (infermeria)
<ul style="list-style-type: none">• Tractament antifibròtic que pren/adherència/efectes adversos• Oxigenoteràpia domiciliària• Síntomes respiratoris i limitacions de les activitats de la vida diària• Alimentació, activitat física i vacunacions
Identificar problemes i carències
Establir les pautes a seguir/informació (material gràfic/recursos Internet)
<ul style="list-style-type: none">• Informació general sobre la malaltia i opcions de tractament• Modificacions de l'estil de vida:<ul style="list-style-type: none">– Deixar de fumar– Dieta– Promoure l'activitat física• Prevenció d'infeccions respiratòries. Vacunacions virus grip, antipneumocòccica i SARS-CoV-2.• Planificar /presa de decisions final de vida
Coordinació amb altres professionals i nivells assistencials (atenció primària, farmacèutic, nutricionista, fisioterapeuta, treballadora social, psicòleg, PADES...)



4. COMPLICACIONS I COMORBIDITATS

4.1. EXACERBACIÓ AGUDA DE LA FPI

Definició, criteris diagnòstics i epidemiologia

L'exacerbació aguda de la FPI (EA-FPI), descrita pel grup de treball internacional *Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network* (IPFnet) el 2007¹¹⁰ i actualitzada el 2016¹¹¹, es defineix com un deteriorament respiratori agut, clínicament significatiu, caracteritzat per la presència de noves alteracions alveolars difuses, i requereix la presència dels criteris diagnòstics que s'indiquen a la *taula 18*.

Taula 18. Criteris diagnòstics de l'EA-FPI

- a) Diagnòstic previ o concomitant de FPI al moment de l'exacerbació
- b) Empitjorament respiratori agut de durada <1 mes
- c) TCAR de tòrax amb opacitats en vidre desllustrat bilaterals i/o consolidacions de nova aparició, superposats a un patró de NIU
- d) El deteriorament no s'explica completament per insuficiència cardíaca o sobrecàrrega de volum

Si es compleix la definició, però no la totalitat dels 4 criteris, l'esdeveniment es qualificaria de sospita d'EA-FPI. La no exclusió de les infeccions respiratòries com a possible desencadenant de l'EA és un dels canvis rellevants en la definició, respecte de la guia prèvia. La identificació d'un desencadenant permetrà establir un diagnòstic d'EA-FPI amb un desencadenant conegut vs. EA-FPI idiopàtica¹¹¹.

Una metaanàlisi de set assaigs prospectius multicèntrics va descriure una taxa global de 26,3 per 1.000 pacients-any (rang de 8,9 a 206,3 per 1.000 pacients-any)¹¹².

L'etiologia de l'EA-FPI continua sent incerta, si bé es proposa que hi pugui haver una acceleració intrínseca de la condició fibròtica subjacent o una resposta a esdeveniments externs no identificats (p. ex. infeccions) que condueix a una lesió pulmonar aguda i dany alveolar difús histopatològicament¹¹¹. La presència d'un desencadenant infecciós està recolzat per la detecció d'ARN viral en pacients amb EA-FPI, la seva estacionalitat i el mal pronòstic en pacients immunodeprimits¹¹¹. Altres factors de risc són les microaspiracions, la hiperòxia associada a la ventilació mecànica, la contaminació, els procediments invasius com la cirurgia, biòpsia pulmonar, i fins i tot la RBA o els tractaments amb quimioteràpia/radioteràpia¹¹²⁻¹¹⁴.

Dins dels factors de risc coneguts de desenvolupament d'EA-FPI hi ha la presència de malaltia avançada (definida per una CVF disminuïda al diagnòstic o deteriorament accelerat de la CVF amb una caiguda >10% en 6 mesos)¹¹⁵⁻¹¹⁷; una DLCO o distància de la PM6M baixes i la presència d'hipertensió pulmonar, han estat també identificats com a factors de risc d'EA-FPI. D'altra banda, l'índex de massa corporal elevat o l'extensió de la fibrosi a la TC de tòrax en pacients postoperats pot predir el risc d'EA-FPI¹¹⁸. Finalment, els nivells sèrics elevats de Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) s'han associat un increment en el risc d'EA¹¹¹.



Avaluació clínica i exploracions complementàries

Els símptomes i signes de presentació són inespecífics. Cal excloure diagnòstics alternatius (p. ex., pneumotòrax, vessament pleural, insuficiència cardíaca, tromboembolisme pulmonar) i també identificar desencadenants, com ara infecció pulmonar o un procediment pulmonar recent (Taula 19).

Taula 19. Avaluació clínica i exploracions complementàries davant sospita d'EA-FPI

Interrogatori sobre possibles desencadenants
<p>Infeccions, fàrmacs, aspiració/reflux gastroesofàgic, intervenció quirúrgica prèvia, procediments diagnòstics</p>
Proves de laboratori
<p>Anàlítica sanguínia: hemograma, funció hepàtica i renal, proves de coagulació, marcadors inflamatoris (PCT, PCR, IL-6...), BnP, TnT, Dímer-D, LDH Gasometria arterial</p>
Proves d'imatge
<p>Radiografia de tòrax (exclusió de causes extraparenquimatoses com el vessament pleural, pneumotòrax...) TCAR de tòrax urgent per valorar parènquima (signes radiològics d'una EA-FPI i diagnòstics alternatius); Angio-TC de tòrax si sospita de TEP*</p>
Microbiologia
<p>PCR virus respiratoris al frotis nasofaringi Cultius d'esput Antígens urinaris per a <i>Pneumococ</i> i <i>Legionella</i>. Serologies de pneumònia atípica (segons context epidemiològic) PCR de CMV en sang (si hi ha immunodepressió de base)</p>
Procediments invasius
<p>Si la situació clínica del pacient ho permet, es pot plantejar la realització de RBA per a cultius bacterians típics, atípics i oportunistes (<i>Pneumocystis jirovecii</i> en cas d'immunodeprimits); així com detecció de virus respiratoris. En cas de limitació per realitzar RBA pel risc d'empitjorament respiratori, es podria fer només BAS. La biòpsia pulmonar està contraindicada atès el seu escàs valor diagnòstic i l'elevat risc que comporta¹¹¹.</p>

PCT: procalcitonina; PCR: proteïna C reactiva; BnP: peptid natriurètic cerebral; TnT: troponina T; LDH: lactat-deshidrogenasa; TEP: tromboembolisme pulmonar; RBA: rentada broncoalveolar; BAS: broncoaspirat.

*En aquells pacients en què no és possible la realització d'AngioTC de tòrax a causa d'una malaltia renal, un enfocament alternatiu és realitzar una gammagrafia pulmonar de ventilació-perfusió (V/Q) i si és indeterminada, sol·licitar un Eco Doppler venós de membres inferiors.

Tractament

No hi ha evidència suficient per avalar els tractaments mèdics emprats actualment. De manera general, el maneig de l'EA-FPI es basa en tractament de suport, tractament específic i tractament palliatiu.



Tractament de suport

- Oxigenació i suport ventilatori:

Cal assegurar una aportació adequada d'oxigenoteràpia en funció de la gravetat de la hipoxèmia i presència o no d'hipercàpnia. L'oxigenoteràpia d'alt flux mitjançant cànula nasal pot ser una alternativa raonable per a pacients amb insuficiència respiratòria hipoxèmica aguda sense hipercàpnia que no poden assolir una SpO₂ adequada amb oxigen de baix flux¹¹⁹. Atès el dany pulmonar induït pel ventilador i la seva contribució del deteriorament de la FPI, l'ús de ventilació mecànica invasiva, principalment en els pacients amb FPI té un valor limitat. L'ús de volums corrents baixos per minimitzar l'expansió del parènquima pulmonar¹²⁰, per analogia amb el maneig de la síndrome de distret respiratori agut (SDRA) i l'ús d'una pressió positiva contínua a la via aèria (CPAP) a través de suport no invasiu, a la insuficiència respiratòria tipus I associada a l'EA-FPI, poden ser estratègies beneficioses¹²¹ que s'hauran de valorar cas a cas i de forma consensuada amb pacient i familiars, valorant també el pronòstic del pacient¹²². L'ús de ventilació mecànica no invasiva (VMNI) es pot plantejar en aquells casos en què hi hagi insuficiència respiratòria tipus II si bé, es considera com un indicador de mal pronòstic a la FPI, ja que l'eliminació ventilatòria del CO₂ generalment es conserva fins que el treball respiratori sobrepassa la capacitat funcional dels músculs respiratoris. En casos de FPI acuradament seleccionats l'oxigenació extracorpòria per membrana (ECMO), pot ser útil en pacients amb insuficiència respiratòria aguda en context d'EA-FPI com a pont al trasplantament pulmonar¹²³.

- Teràpia antiàcida:

No hi ha dades disponibles sobre el paper potencial de la teràpia antiàcida en el context de la EA-FPI, si bé és conegut que l'aspiració àcida ha estat implicada com un possible contribuent a la EA-FPI¹²⁴. En general, el tractament antiàcid habitual del pacient s'ha de mantenir, i en cas de no rebre tractament antiàcid previ a l'ingrés, caldrà continuar les pautes habituals per a les úlceres per estrès en pacient ingressat.

- Prevenció del tromboembolisme venós.

Tractament específic

- Les recomanacions de guies internacionals suggereixen l'administració de corticoides sistèmics en la majoria dels pacients amb EA-FPI, però es desconeix la veritable efectivitat dels mateixos i la dosi adequada^{1,18,19}.
- S'ha demostrat un increment de mortalitat si s'afegeix ciclofosfamida endovenosa al tractament a altes dosis de corticoides sistèmics (estudi EXAFIP)¹²⁵.
- En el cas de les exacerbacions amb sospita de desencadenant infeccions, amb confirmació microbiològica o sense, s'haurà d'iniciar tractament antibiòtic d'ampli espectre, tenint en compte la situació clínica i immunològica del pacient. L'ús de marcadors biològics com la PCT i la PCR pot ser útil per a la presa de decisions terapèutiques¹²⁶.



- En aquells casos en què hi hagi infecció viral confirmada s'haurà d'iniciar tractament antivíric específic amb remdesivir o amb inhibidors de la neuraminidasa en infecció per SARS COV2 i Influenza A i B, respectivament^{127,128}.
- Les dades acumulades suggereixen que els fàrmacs antifibròtics (nintedanib i pirfenidona), ajuden a prevenir les EA, encara que no hi ha dades sobre el valor d'iniciar o continuar amb nintedanib o pirfenidona durant un EA- FPI. A la pràctica clínica la recomanació general és mantenir el tractament antifibròtic que realitza el pacient de forma regular si les condicions clíniques ho permeten^{48,53,129}.
- El trasplantament de pulmó és una estratègia terapèutica que proporciona un benefici de supervivència per a pacients seleccionats amb FPI, encara que el seu ús en el context d'una EA s'ha d'avaluar amb precaució. El risc perioperatori derivat d'un trasplantament de pulmó en un pacient en el context de FPI per EA, així com l'impacte en la supervivència a curt i mitjà termini després del trasplantament en pacients que requereixen VM, la converteixen en una tècnica d'accés limitat per a casos seleccionats. L'ús d'estratègies d'oxigenació com l'ECMO pot ser útil com a pont al trasplantament, reduint els riscos derivats de la VM en aquests pacients. La millor recomanació continua sent que els pacients amb FPI que siguin candidats potencials per a un trasplantament de pulmó siguin remesos per a una avaluació primerenca en el curs de la malaltia a un centre de trasplantament. D'aquesta manera es podran fer els exàmens necessaris per a la seva avaluació, permetent l'ingrés en llista i l'accés al trasplantament mentre el pacient es troba en situació estable¹³⁰.

Tractament palliatiu

Sempre que sigui possible, s'haurà de consensuar amb el pacient i els familiars l'esforç terapèutic a realitzar en context d'una EA-FPI, facilitant informació sobre el pronòstic de la malaltia i de les expectatives derivades d'un episodi agut. A més, s'haurà de comprovar si el pacient disposa de document de voluntats anticipades en cas de no poder prendre decisions respecte a la cura tenint en compte la seva situació clínica. En aquest sentit, cal establir les estratègies terapèutiques necessàries per a la palliació de la dispnea i la tos¹³¹.

Mesures preventives

- Vacunació antigripal, pneumocòccica i SARS-CoV2
- Evitar irritants ambientals i pol·lució
- Evitar contacte amb individus amb infeccions respiratòries (rentada de mans i evitar aglomeracions i protecció amb mascareta en èpoques epidèmiques)
- Tractar el reflux gastroesofàgic (simptomàtic)
- Valorar riscos/beneficis dels procediments diagnòstics/cirurgia i prevenir complicacions: oxigenoteràpia a concentracions baixes i ventilació amb volums més baixos
- Evitar tòxics pulmonars
- Tractament antifibròtic



Pronòstic

Les EA-FPI estan associades a un mal pronòstic amb una mortalitat (>50%) i un risc incrementat d'EA posteriors¹³²⁻¹³⁵. L'EA FPI redueix l'expectativa de vida dels pacients amb FPI amb una mitjana de supervivència de 3-4 mesos després de l'EA-FPI¹¹¹. Hi ha diversos factors relacionats amb un major risc de mortalitat: pitjor funció pulmonar (CVF i DLco), i oxigenació (PaO₂/FiO₂); major extensió de l'afectació a la TCAR i un patró difús o multifocal (vs. perifèric) (la distribució asimètrica té millor pronòstic), limfocitosi i neutrofilia a la RBA, i també l'increment de LDH, PCR i KL-6 i la presència d'hipertensió pulmonar^{132,136}.

4.2. HIPERTENSIÓ PULMONAR EN FPI

La hipertensió pulmonar (HP) del grup 3 (associada a malalties respiratòries i/o hipòxia) es defineix com una pressió arterial pulmonar mitjana en repòs (mPAP) ≥ 20 mmHg que s'acompanya d'una resistència pulmonar vascular ≥ 3 unitats Wood, amb una pressió arterial pulmonar d'oclusió ≤ 15 mmHg en el cateterisme cardíac dret^{137,138}. La prevalença d'HP a la FPI és variable, depèn del mètode diagnòstic utilitzat (ecocardiograma o cateterisme cardíac dret) i de la gravetat de la malaltia; entre un 30-50% dels malalts amb FPI avançada desenvolupen HP¹³⁹⁻¹⁴². La HP sol ser lleu-moderada amb una progressió lenta; la síndrome combinada emfisema-fibrosi pot associar una forma més greu d'HP¹⁴³.

L'etiologia és multifactorial i parcialment coneguda. Probablement, estigui causada per una interacció complexa de diversos factors i mecanismes, com la destrucció de la vascularització pulmonar deguda a la inflamació pulmonar subjacent i a la fibrosi¹⁴⁴; el procés inflamatori podria conduir a la remodelació vascular, de manera similar al que s'observa a la hipertensió arterial pulmonar del grup 1¹⁴³. La disfunció endotelial té un paper important produint mediadors vasoactius que modulen la proliferació de cèl·lules musculars llises i el remodelatge vascular^{145,146}. La trombosi in situ, l'alliberament de citocines inflamatòries i pro-proliferatives i l'obliteració del llit vascular causada per la destrucció del parènquima també poden contribuir a la disfunció endotelial pulmonar i al desenvolupament d'HP. Un altre mecanisme proposat és la vasoconstricció hipòxica repetida que pot conduir a la remodelació vascular pulmonar i HP¹⁴⁷.

La sospita d'HP s'ha d'establir quan un pacient amb FPI presenti un empitjorament de la dispnea habitual, no justificable per l'afectació radiològica intersticial, que pot acompanyar-se d'un descens més marcat de la DLCO en comparació amb la CVF, i de dessaturació marcada a la PM6M; també en casos de descompensació cardíaca amb signes de fallida del ventricle dret¹⁴⁸.

La presència d'HP es relaciona amb un augment de la dispnea, una pitjor qualitat de vida, un major nombre d'exacerbacions i hospitalitzacions, i també és un factor predictor independent de mortalitat^{143,149,150}. La supervivència al cap de 3 anys dels pacients amb FPI i HP varia entre un 16% i 34%¹⁵¹⁻¹⁵³. Els factors de pitjor pronòstic són la gravetat de l'HP, l'extensió de l'afectació intersticial i la presència de fallida cardíaca¹⁴³.



L'elevada morbimortalitat fa que la detecció precoç sigui fonamental en els pacients amb FPI i justifica el cribatge mitjançant l'ecocardiografia transtoràcica.

El cateterisme cardíac dret és el *mètode de referència* pel diagnòstic d'HP. És important tenir en compte que en la pràctica clínica el cateterisme cardíac dret només es realitza en pacients tributaris a tractaments específics o que estiguin en valoració de trasplantament pulmonar¹⁴⁷.

Quant al tractament, cal optimitzar el tractament de la FPI: tractament antifibròtic, oxigenoteràpia, control de les comorbiditats i derivació precoç per valoració de trasplantament pulmonar en casos seleccionats. A més, programes de rehabilitació dissenyats per aquest grup de malalts amb HP-FPI poden ser beneficiosos.

Respecte del tractament específic de la HP, durant molts anys els pacients amb HP greu s'han considerat individualment per la indicació de sildenafil o macitentan sobre la base d'estudis observacionals i objectius secundaris d'assajos clínics. Recentment, l'assaig clínic INCREASE, en pacients amb HP i MPID (dels quals 28% eren FPI), es va observar en el grup tractat amb treprostínil inhalat una millora significativa en distància de la PM6M (*variable* principal), i també un risc més baix d'empitjorament clínic, una major reducció dels nivells de NT-proBNP i menys exacerbacions de la malaltia pulmonar subjacent (*variables* secundàries)¹⁵⁴. Actualment, hi ha un assaig clínic en marxa que avalua l'ús de l'òxid nítric inhalat polsat (iNO) en subjectes amb fibrosi pulmonar-HP, i un altre que avalua l'ús de treprostínil palmitat en pacients amb FPI i HP (INS1009).

Per tant, amb la nova evidència clínica de tractament, els pacients amb HP-FPI que es considerin tributaris a tractament dirigit s'avaluen conjuntament amb els equips d'HP per consensuar l'ús de treprostínil inhalat o altres antihipertensius pulmonars com sildenafil o macitentan.

4.3. CÀNCER DE PULMÓ

El risc de càncer de pulmó (CP) en els pacients amb FPI és de fins a 5 vegades més elevat que la dels individus sense FPI¹⁵⁵. Ambdues malalties comparteixen factors de risc epidemiològics (edat avançada, més prevalença en el sexe masculí, tabaquisme, exposició a partícules) i presenten diversos processos cel·lulars i moleculars en comú, com la proliferació i activació de la transició de fibroblasts, l'estress del reticle endoplasmàtic, mutacions genètiques i desregulació epigenètica^{155,156}. La prevalença de CP a la FPI en publicacions recents és de fins a un 31,3%, depenent de la població estudiada; aquesta prevalença pot augmentar a un 50% en el decurs de la malaltia¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. El carcinoma de cèl·lules escatoses és el tipus histològic més freqüent (30-46% de casos)¹⁵³⁻¹⁶¹ i la localització més freqüent és a la perifèria dels lòbuls inferiors, adjacents a les àrees de fibrosi (carcinoma cicatricial)¹⁶².

El CP és la comorbiditat amb més impacte en la supervivència dels pacients amb FPI¹⁶³ i la fibrosi pulmonar *per se* condiciona una major taxa de recurrència



neoplàstica^{155,157}. A la guia de pràctica clínica actualitzada sobre el maneig de la FPI de l'ATS/ERS es recomana realitzar una TCAR anual com a mètode de detecció precoç del CP¹⁹.

Respecte del diagnòstic, cal destacar que pot ser difícil distingir entre el CP i les lesions fibròtiques per presentar similituds radiològiques a les proves d'imatge¹⁶⁴, i que els pacients amb FPI tenen més risc d'EA amb els procediments invasius¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

Respecte del tractament, cal tenir en compte que els pacients amb FPI tenen més risc d'EA amb la cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia (RT); i també tenen més risc de toxicitat farmacològica (quimioteràpia i immunoteràpia) i per radioteràpia^{157, 163-169}.

En pacients seleccionats amb FPI amb una adequada reserva funcional i CP operable s'ha de realitzar una tomografia per emissió de positrons (PET-TC) i sotmetre's a una biòpsia mínimament invasiva¹⁶⁶. En aquest sentit, s'hauria de fer una avaluació preoperatòria multidisciplinària minuciosa, que inclogui puntuacions de risc amb paràmetres funcionals (i.e. GAP índex) juntament amb biomarcadors, tractament previ, entre d'altres¹⁷⁰. Els experts recomanen diverses mesures com evitar la manipulació excessiva dels teixits durant la cirurgia, estratègies de ventilació protectora i optimització de la fluïdoteràpia^{166, 171}.

No hi ha prou evidència sobre quin és el règim quimioterapèutic d'elecció en aquests pacients, ja que la presència d'MPID sol ser un criteri d'exclusió freqüent en els assaigs clínics que analitzen aquests fàrmacs¹⁶⁵.

Quant a RT tenen més susceptibilitat a desenvolupar toxicitat pulmonar per RT i presentar una exacerbació de la seva malaltia de base, fins i tot amb la RT estereotàctica^{167,168}. La RT de feixos de protons ha mostrat beneficis quant a seguretat en estudis recents en pacients amb CP i FPI. Tot i això, compten amb un nombre reduït de pacients, per la qual cosa l'experiència al respecte és molt limitada. Alguns autors recomanen evitar la RT almenys que aparegui una situació de risc vital^{162,166}.

Tot i que no es coneix amb certesa l'efecte dels antifibròtics sobre la història natural del CP a la FPI, molts treballs apunten al benefici d'aquests fàrmacs en aquesta associació. Estudis tant en població asiàtica com europea han demostrat que els pacients que estaven sota teràpia antifibròtica van presentar una disminució de la mortalitat per totes causes en comparació amb els pacients sense aquest tractament previ¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Amb pirfenidona, s'ha descrit una disminució de la incidència del CP en pacients amb FPI, de les exacerbacions, i de les complicacions postquirúrgiques en pacients que han estat operats de CP¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Nintedanib té propietats antiangiogèniques i va ser aprovat inicialment per al tractament de CP de cèl·lules no petites¹⁷⁹. Aquests tractaments poden tenir un efecte sinèrgic i millorar els resultats si s'afegeixen a la quimioteràpia^{166,180-182}. En aquest sentit, l'evidència continua sent escassa i els resultats s'han de replicar en diferents grups ètnics¹⁶⁶. En general, els experts coincideixen a no



suspendre el tractament antifibròtic davant del diagnòstic de CP en aquests pacients^{162,166,171,181}.

La derivació precoç a Unitats de Cures Palliatives dels pacients amb FPI i CP independentment de l'estadi de la malaltia pot ser apropiada i possiblement millorar la qualitat de vida dels pacients, tot i no tenir efecte a la supervivència^{167,183}. En aquest context, la comunicació interdisciplinària és fonamental per avaluar i individualitzar les teràpies del pacient al llarg de tot el procés, donar suport psicològic i prendre decisions relacionades amb el final de la vida¹⁸⁴.

A l'enquesta internacional DIAMORFOSIS (DIAGnosis and Management Of lung canceR and FibrOSIS) es va observar una gran heterogeneïtat en el maneig del CP a la FPI en diferents centres sanitaris a escala global, la qual cosa posa de manifest que és prioritari implementar unes recomanacions a les guies¹⁶⁶.

Atesa la complexitat del maneig, és fonamental adoptar un enfocament multidisciplinari amb la coordinació entre els diferents professionals involucrats per garantir la presa de decisions individualitzada.

4.4. SÍNDROME COMBINADA FIBROSI-EMFISEMA

La combinació de fibrosi pulmonar i emfisema (CFPE) és una síndrome caracteritzada per la coexistència d'emfisema a lòbuls superiors i fibrosi pulmonar, la qual predomina a lòbuls inferiors, associat a un perfil funcional respiratori peculiar^{185,186}. Concretament, uns volums pulmonars i espirometria normals o poc alterats, que contrasten amb la disminució greu de la DL_{CO} , hipoxèmia i dessaturació a l'esforç. A la *taula 20* es detallen les principals característiques de la CFPE.

Taula 20. Característiques de la Síndrome Combinada Fibrosi-Emfisema

Característiques clíniques^a

Homes >65 anys

Fumadors o exfumadors (>40 paquets-any)

Dispnea d'esforç progressiva, tos i astènia

Pot haver acropàquies

Hipofonesi generalitzada i crepitants secs bibasals "tipus velcro"

^aLa CFPE s'ha identificat també en pacients amb pneumonitis per hipersensibilitat fibròtica i malaltia sistèmica autoimmune (especialment artritis reumatoide i esclerosi sistèmica) amb un perfil diferent, més freqüent en dones, més joves, amb menys càrrega tabàquica.

Complicacions: càncer de pulmó^b (fins 52%) i hipertensió pulmonar (15-55%)^c

^b 3 vegades més risc en CFPE amb patró NIU que a la FPI

^c És més freqüent i més greu en CFPE que a la FPI, a la MPOC o a l'emfisema aïllat



Característiques funcionals

Espirometria forçada i volums pulmonars normals o poc alterats
Disminució greu de la DLCO i KCO
Relació CVF/DLCO augmentada
Hipoxèmia que empitjora amb l'esforç

Característiques radiològiques

Coexistència de fibrosi pulmonar i emfisema:

Emfisema:

Predomina als lòbuls superiors (l'extensió ha de ser >15% de volum pulmonar total). Fins 90% paraseptal; també pot ser centrilobular o panlobular. En alguns casos, hi ha quists grans de parets gruixudes, que representen una variant de CPFE.

Fibrosi:

Opacitats reticulars, bronquièctasis de tracció o *patró en rusc d'abella*; predominantment dels lòbuls inferiors, encara que també poden afectar altres àrees pulmonars; les opacitats en vidre desllustrat poden ser presents, especialment en el context de malalties sistèmiques autoimmunes o pneumonitis per hipersensibilitat fibròtica.

CPFE: *síndrome* combinada fibrosi-emfisema; NIU: pneumònia intersticial usual; FPI: fibrosi pulmonar idiopàtica; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; MPID: malaltia pulmonar intersticial Difusa; DLCO: capacitat de difusió del monòxid de carboni; KCO capacitat de difusió del monòxid de carboni corregida per volum alveolar; CVF: capacitat vital forçada
Font: Cottin V et al.^{185,188}; Brillet PY et al.¹⁸⁹

La prevalença de la CFPE és variable en funció de la població estudiada i dels criteris utilitzats, sent del 7,3% en població general sotmesa a TCAR¹⁸⁷, del 26-54% a les pneumònies intersticials idiopàtiques, i de fins al 67% a la FPI¹⁸⁵. Per les característiques funcionals esmentades, cal destacar que pot haver infradiagnòstic de la CFPE, si no s'acompanya de la mesura de la DLco, i també que no es pot utilitzar la CVF com a paràmetre de seguiment perquè no reflecteix el grau de compromís funcional; la DLco és la variable que es correlaciona millor amb el grau d'afectació parenquimatososa i/o vascular pulmonar.

El tractament de CPFE es basa en un enfocament integral amb abstinència del tabac, oxigenoteràpia, rehabilitació pulmonar i valoració de trasplantament pulmonar. Els broncodilatadors i els corticosteroides inhalats es poden utilitzar per al maneig de l'emfisema pulmonar^{185,186}. Encara que hi ha una manca d'evidència científica respecte de les opcions de tractament farmacològic a la CFPE, es pot considerar l'ús de fàrmacs antifibròtics (nintedanib i pիրfenidona), que han demostrat eficàcia en alentir la progressió de la fibrosi pulmonar¹⁸⁵. En les anàlisis *post hoc* de l'estudi INPULSIS, l'eficàcia de nintedanib es va mantenir també en el subgrup de pacients amb FPI i emfisema pulmonar⁶³.

El maneig de les complicacions més freqüents, que són la HPi el CP, representa un repte de gran complexitat. El tractament de la HP en el context de CPFE es basa en el maneig de la malaltia subjacent i dels símptomes associats. És important



assenyalar, que en aquests pacients la presència d'emfisema i d'alteracions al llit vascular pulmonar pot associar-se a un desequilibri en les relacions de ventilació-perfusió (V/Q), sent la vasoconstricció hipòxica un dels principals mecanismes per evitar l'agreujament de la hipoxèmia. Els fàrmacs vasodilatadors poden empitjorar l'oxigenació arterial en inhibir aquest mecanisme. En pacients amb CPFE i càncer de pulmó, les opcions de tractament requereixen un enfocament personalitzat donat l'augment de risc de complicacions i per la manca d'assajos clínics que generin evidència científica amb el tractament oncoespecífic. La CPFE és un factor de risc de morbiditat i mortalitat postoperatòria en pacients amb CP, amb taxes més altes de lesió pulmonar, exacerbacions de l'MPID i recurrència del tumor¹⁸⁵.

4.5. REFLUX GASTROESOFÀGIC

La malaltia per reflux gastroesofàgic (RGE) és definida per l'aspiració no fisiològica del contingut intestinal associada o no a simptomatologia i/o complicacions com l'esofagitis¹⁹⁰. Estudis observacionals previs suggereixen l'associació entre RGE i FPI amb una prevalença estimada de RGE superior a la de la població general i fins a 3 vegades més probabilitats de FPI en pacients amb RGE. El RGE es descriu com una comorbiditat freqüent (fins a un 90%)^{191,192}. Es creu que el RGE podria tenir un paper tant en la patogènesi com en la progressió de la FPI i també en el desenvolupament de l'EA-FPI; el mecanisme fisiopatològic es relaciona amb l'augment del risc d'aspiracions i microaspiracions de contingut àcid i no-àcid^{193,194}. També podria haver causes directament relacionades amb la FPI, ja que la malaltia pulmonar restrictiva, *per se*, pot distorsionar la unió gàstrica esofàgica i predisposar a l'hèrnia hiatal; la reducció de la *compliança* pulmonar en la FPI pot provocar que es requereixin pressions intratoràciques més negatives amb un augment del gradient de pressió gastroesofàgica; i finalment la reducció de la motilitat del cos esofàgic¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Respecte del tractament del RGE, no està ben establert el seu benefici en la FPI. El 2015, i tenint en compte l'evidència de què es disposava en aquell moment, les guies de pràctica clínica de l'ERS/ATS, van incloure una recomanació condicional a favor del tractament antiàcid⁴⁴. L'actualització d'aquesta guia destaca que no s'ha observat un efecte estadísticament significatiu de l'ús de medicació antiàcid en la progressió de la malaltia, en les exacerbacions agudes ni tampoc en la mortalitat relacionada amb la FPI.

Per tant, les recomanacions actuals són de no utilitzar tractament antiàcid amb la finalitat única de millora respiratòria (recomanació condicional, evidència de molt baixa qualitat). El comitè destaca el possible benefici de la teràpia antireflux en malalts amb FPI i amb confirmació de RGE i recomana la utilització de tractament amb l'objectiu de millorar la simptomatologia i els resultats relacionats amb el RGE independentment de la part respiratòria. Tanmateix, aquest tractament també es podria indicar als pacients hospitalitzats amb FPI amb símptomes de RGE per millorar els resultats relacionats amb el reflux i segons les guies de pràctica clínica de RGE¹⁹. Respecte a la cirurgia del RGE la recomanació és de no derivar malalts amb FPI per a una cirurgia d'antireflux amb el propòsit de millora respiratòria (recomanació condicional, evidència de molt baixa qualitat)¹⁹.



4.6. DEPRESSIÓ I ANSIETAT

L'OMS defineix la depressió com "una tristesa persistent i una manca d'interès o plaer per activitats prèviament gratificants o agradables". És un trastorn mental comú, que un 5% dels adults a escala mundial i els seus efectes poden alterar de manera significativa la qualitat de vida.

L'ansietat i la depressió són comorbiditats que es troben habitualment en pacients amb MPID, incloent-hi la FPI. La prevalença de l'ansietat oscilla entre el 30 i el 50%, mentre que la prevalença de depressió entre el 20 i el 30%^{198,199}.

Un estudi més recent va descriure el perfil psicològic d'un grup de malalts amb FPI200. La majoria dels pacients valoraven la malaltia com un "desafiament" o "amenança" i l'expressió emocional més freqüent va ser l'ansietat (30%) i la tristesa (6,8%). Els sentiments més expressats van ser la pèrdua d'autonomia en un 46% seguida per la por a l'opció de trasplantament en un 16%. Un 71,4% presentava el que es coneix com la síndrome de desmoralització (pèrdua de sentit a la vida, desesperança, impotència i sentiments de fracàs), però, a diferència de la depressió, aquesta síndrome no inclou l'anhedonia. Aquesta diferència suggereix que és possible que els símptomes depressius d'aquests malalts podrien desviar-se de la definició estàndard de la depressió i estar millor caracteritzat per la definició de la síndrome de desmoralització. Finalment, els autors conclouen que els resultats demostren la importància de la intervenció psicològica que pot incloure la teràpia conductual, així com altres teràpies menys conegudes com la teràpia de la dignitat o KIBO²⁰¹.

En conclusió, la depressió i l'ansietat són comorbiditats significatives en els pacients amb FPI sobretot per la repercussió en la qualitat de vida i que malauradament estan infradiagnosticades. Encara que no hi hagi estudis dissenyats per la valoració de l'impacte del tractament de la depressió sobre la FPI, es considera que els malalts es poden beneficiar d'un tractament individualitzat, holístic i multidisciplinari, integrant el tractament farmacològic amb la rehabilitació i teràpies conductuals. Tant la detecció precoç dels símptomes, l'ampliació del coneixement en aquest camp i el treball multidisciplinari són fonamentals per poder millorar la qualitat de vida d'aquestes pacients.

4.7. TRASTORNS RESPIRATORIS DEL SON

Els pacients amb FPI presenten una alta incidència de diferents tipus de trastorns respiratoris del son (TRS) entre el que trobem tant apnees-hipoapnees obstructives i centrals com hipòxia nocturna, que es pot presentar en un patró d'hipòxia intermitent associada a apnees i hipoapnees, o com hipòxia sostinguda. A grans trets, els TRS en FPI s'associen a un empitjorament de la qualitat de vida, progressió de l'FPI i un pitjor pronòstic. Diversos autors han proposat que els TRS i l'FPI tenen una relació bidireccional mitjançant diversos mecanismes encara no del tot establerts²⁰²⁻²⁰⁵.



L'estudi del son en pacients amb FPI mitjançant polisomnografia mostra predominantment una marcada desestructuració de l'arquitectura del son amb augment de la fragmentació, augment de períodes de vigília, disminució del son profund i del son de moviments oculars ràpids (REM)^{206,207}. El patró respiratori durant el son es caracteritza per predomini d'hipoapnees amb marcada dessaturació²⁰⁸⁻²¹⁰. Clínicament, els pacients acostumen a tenir una escassa o nul·la simptomatologia, per la qual cosa els qüestionaris del son esdevenen poc útils pel diagnòstic de TRS^{211,212}. Tot i que, hi ha pacients amb FPI que presenten sobrepès amb fenotip d'apnea obstructiva del son (AOS), un percentatge no menyspreable de pacients no presenten cap signe morfològic que suggereixi AOS ni cap altre TRS^{213,214}. Tot això condiciona una escassa sospita clínica tant per anamnesi, com per exploració física o qüestionaris del son^{207,208}. És per això, i donada la seva alta prevalença i implicacions pronòstiques, que diversos autors recomanen l'estudi sistemàtic del son en pacients amb FPI^{209-211,215,216}. Malgrat que algun estudi s'ha realitzat amb sistemes simplificats com la pulsioximetria nocturna, donada la complexitat d'aquests pacients la recomanació general és l'ús polisomnografia o com a mínim poligrafia respiratòria^{209-211,215-217}.

L'apnea obstructiva del son (AOS) és el TRS més estudiat en FPI. La seva prevalença és del 76%²¹⁸. L'AOS en pacients amb FPI ha sigut àmpliament associat amb una baixa qualitat de vida^{207,219} i podria ser predictor de deteriorament cognitiu²¹². Diversos estudis suggereixen un pitjor pronòstic de la FPI en els pacients amb AOS tant amb hipòxia nocturna associada com sense^{211,212,220}. L'índex d'apnea-hipoapnea (IAH) ha sigut associat amb elevació de marcadors de dany alveolar epitelial, oxidació i profibròtics^{205,221-223}. Els estudis que avaluen l'impacte de l'ús de la CPAP en l'AOS són escassos i amb importants limitacions metodològiques²²⁴⁻²²⁷. Afortunadament, estudis més recents han obtingut una bona acceptació i adherència, probablement relacionada amb un seguiment estret i lligat al maneig individualitzat d'efectes adversos de la CPAP²²⁴⁻²²⁷. No obstant i a pesar de la limitada evidència, l'ús de la CPAP s'ha associat a un millor pronòstic, amb menys exacerbacions i una millora en mediadors serològics profibròtics, especialment els pacients que presentaven un compliment d'almenys 6 hores /nit²²⁴⁻²²⁷.

L'apnea central del son (ACS) en la FPI ha sigut recentment identificada, amb una prevalença d'entre el 9% i el 22%^{205,228}. En la majoria d'estudis no es categoritzen les hipoapnees en obstructives o centrals, el que pot comportar el seu infradiagnòstic. Una recent proposta de tractament en aquests pacients consisteix a avaluar la correcció dels esdeveniments, tractant-los amb CPAP en cas de correcció, i en cas de ser refractaris a la CPAP considerar l'ús d'oxigen nocturn suplementari si es necessita²²⁷.

La Hipòxia Nocturna (HN) s'associa a una major progressió i pitjor pronòstic de l'FPI, inclús en pacients sense necessitat d'oxigen suplementari diürn^{211,212,217,229}. La hipertensió pulmonar ha sigut àmpliament relacionada amb la HN en pacients amb FPI^{212,220,230}. La HN s'ha associat a un augment de mediadors serològics dany alveolar epitelial, oxidació i profibròtics^{205,210,223}. La majoria d'estudis del son en FPI han avaluat principalment la HN associada a AOS amb un patró d'hipòxia intermitent. Però, també s'ha descrit un patró d'hipòxia nocturna sostinguda no



intermitent i no associada a AOS o ACS amb una prevalença d'entre un 3-12% que sembla associar-se a un estat més avançat de la FPI^{205,211}. L'evidència de l'ús d'oxigen suplementari nocturn en pacients amb MPID és limitada; tanmateix, dos petits estudis intervencionistes van demostrar en un mes de tractament amb oxigen suplementari (1-3 L/min) la millora de la freqüència cardíaca i respiratòria durant el son, a més dels paràmetres polisomnogràfics^{231,232}. Un estudi retrospectiu de l'impacte del tractament de l'AOS en MPID, ni la severitat de l'AOS ni l'adherència a la CPAP van millorar el pronòstic, només ho van fer els que tenien bona adherència a la CPAP i oxigen nocturn associat²³³. Això suggereix una elevada importància de l'ús d'oxigen suplementari nocturn en els pacients amb FPI i TRS que s'associïn a HN.

En conclusió, s'hauria de considerar l'estudi sistemàtic del son en pacients amb FPI a pesar de l'absència de simptomatologia o fenotip clàssic d'AOS. Els TRS semblen associar-se a un empitjorament de la qualitat de vida, progressió de la FPI i pitjor pronòstic. El tractament de l'AOS amb CPAP podria millorar la qualitat de vida, progressió i pronòstic de l'FPI. L'ús d'oxigen suplementari en cas d'hipòxia nocturna podria presentar beneficis encara no del tot evidenciats. En cas de pacients amb esdeveniments centrals i mala resposta a la CPAP, l'ús d'oxigen nocturn podria ser una alternativa terapèutica. Els beneficis clínics del tractament dels TRS han estat escassament estudiats, amb importants limitacions metodològiques essent necessaris estudis prospectius a llarg termini.



5. EVOLUCIÓ, PRONÒSTIC I SEGUIMENT

5.1. EVOLUCIÓ I FACTORS PRONÒSTICS

Els pacients pateixen una disminució progressiva de la funció pulmonar que condueix a la insuficiència respiratòria. L'evolució és variable i en el moment del diagnòstic, difícil de predir. Hi ha pacients que progressen ràpidament i altres que tenen una progressió més lenta. En general, la supervivència és de 2 a 5 anys des de l'inici dels símptomes²³⁴. A la primera revisió sistemàtica amb una metaanàlisi d'estudis que examinen el pronòstic de la FPI, les taxes de supervivència global dels pacients sense tractament antifibròtic eren del 88% entre 1 any i <2 anys i del 31% a ≥ 5 anys. Les causes respiratòries i les relacionades amb la FPI van representar el 50% i el 30% de les morts entre 1 any i <2 anys, respectivament²³⁵.

Diverses variables clíniques i fisiològiques es relacionen amb una menor supervivència: una CVF menor, una DLco $\leq 40\%$ pred., i la dessaturació <250 metres i SpO₂ < 88% a la PM6M; en el seguiment una davallada de la CVF >5-10%, de la DLco >15%, i de la distància de la PM6M >50 metres i l'increment de la dispnea; també l'aparició d'exacerbacions i de comorbiditats, com l'emfisema, HP o CP2. Entre les radiològiques i patològiques cal destacar l'extensió de la fibrosi a la TCAR i la profusió dels focus fibroblàstics a la biòpsia pulmonar²³⁶⁻²³⁹.

A més, s'han publicat models pronòstics que incorporen combinacions d'aquestes variables recollides en el moment del diagnòstic, com l'índex GAP (*Gender, Age, Physiology*). En la pràctica clínica, l'índex GAP és fàcil de calcular a partir de variables demogràfiques (gènere i edat) i fisiològiques (CVF i DLco) i prediu la mortalitat a l'any, 2 anys i 3 anys²⁴⁰ (taula 21).

Taula 21. Índex GAP (Gender, Age, Physiology)

Gènere	Dona	0
	Home	+1
Edat (anys)	≤ 60	0
	61-65	+1
	>65	+2
FVC (% pred.)	>75	0
	50-75	+1
	<50	+2
DLco (% pred.)	>55	0
	36-55	+1
	≤ 35	+2
	No es va poder realitzar	+3

		Estadi			Mortalitat		
			1 any	2 anys	3 anys		
0-3	I		5,6%	10,9%	16,3%		
4-5	II		16,2%	29,9%	42,1%		
6-8	III		39,2%	62,1%	76,8%		

Font: modificat de Ryerson CJ et al.²⁴⁰



5.2. SEGUIMENT DELS PACIENTS AMB FPI

Atès que la FPI és una malaltia que pot ser ràpidament progressiva, és fonamental que un cop diagnosticada es faci un seguiment estret per tal de detectar aquells pacients que presenten una ràpida progressió i/o una exacerbació aguda. A més, els pacients que segueixin un tractament antifibròtic requeriran seguiment addicional de cara a millorar la tolerància, el maneig dels efectes secundaris i les possibles complicacions associades al tractament.

En els casos d'alteracions lleus de la funció pulmonar, o en aquells pacients amb bona tolerància a l'exercici fer controls cada 3-6 mesos pot ser suficient per control de la malaltia, precisant control de la dispnea i de la tos idealment mitjançant qüestionaris, a més de pulsioximetria en repòs, així com proves de funció pulmonar, bàsicament espirometria forçada i DLCO podent afegir també la prova de la marxa dels 6 minuts de forma opcional.

En el cas de presentar progressió caldrà fer un seguiment més estret, cada 3 mesos o menys amb altres exploracions com gasometria arterial, radiografia de tòrax i prova de la marxa per comprovar la presència d'insuficiència respiratòria i/o dessaturació significativa a l'esforç i iniciar oxigenoteràpia domiciliària. No és necessari realitzar TCAR de tòrax de forma sistemàtica, reservant-la quan hi hagi progressió o sospita de complicacions (pneumònia, neoplàsia, tromboembolisme pulmonar...).

Taula 22. Cronograma de visites i exploracions complementàries

Estudis a realitzar	Seguiment
Anamnesi, exploració Física	A cada visita (3-6 mesos) Escala de dispnea i tos SpO ₂ basal, auscultació cardio-respiratòria Exacerbacions Aparició de comorbiditats
Analítica	En pacients amb tractament antifibròtic A cada visita (3-6 mesos) Si pèrdua de pes significativa, sospita exacerbacions (quan es requereixi)
Proves funcionals respiratòries (CVF, DLCO)	Cada 3-6 mesos (segons progressió)
Prova de la marxa 6 minuts	Segons perfil de pacient individualitzar
TCAR tòrax	Si sospita de complicacions (neoplàsia, TEP, hipertensió pulmonar, insuficiència cardíaca). Si progressió ràpida No indicat de forma periòdica
Ecocardiograma	Si sospita d'hipertensió pulmonar Si sospita comorbiditat cardíaca (valvulopatia, ICFE preservada...)

CVF: capacitat vital forçada; DLCO: capacitat de difusió del monòxid de carboni; TCAR: tomografia computada d'alta resolució; TEP: tromboembolisme pulmonar; ICFE: insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció preservada.



6. ANNEXOS

6.1. ANNEX 1: Malalties genètiques i fibrosi pulmonar

Malaltia genètica	Gens	Herència	Característiques clíniques
Síndrome telomèrica	<i>TERT, TERC, RTEL1, PARN, DKC1, NOP10, TINF2, ZCCHC8, ACD, NHP2, NAF1, POT1, RPA1, WRAP53, CTC1</i>	AD, AR, lligada al X	La fibrosi pulmonar és la forma més freqüent d'afectació a adults
			L'afectació extrapulmonar coexisteix amb la fibrosi pulmonar en un ampli ventall de severitat: des d'alteracions de laboratori inespecífiques fins a la fallida de l'òrgan:
			Afectació cutània: distròfia ungles, leucoplàquia, alteracions pigmentació, canització precoç
			Alteració hematològica: alteració analítica inespecífica, síndrome mielodisplàsica, anèmia aplàstica
			Afectació hepàtica: alteració analítica inespecífica, cirrosi biliar primària
			Neoplàsies: sobretot carcinoma escamós de cap i coll
			Altres: immunodeficiència, osteoporosi, infertilitat, alteracions gastrointestinals, sensibilitat a la radiació
			Anticipació genètica
			Implicacions pronòstiques:
			Curs clínic ràpidament progressiu amb menor supervivència
			Elevada morbi-mortalitat post-trasplantament pulmonar
S'associa a escurçament telomèric			



Malaltia genètica	Gens	Herència	Característiques clíniques
Dèficit de surfactant	<i>SFTPA1, SFTPA2, SFTPC</i>	AD	<i>SFTPA1, SFTPA2</i> : presentació a adults
			<i>SFTPC</i> : adults amb alta freqüència en nens
			<i>ABCA3</i> : principalment a fibrosi pulmonar a la infància. Molt poc freqüent a adults
Dèficit de surfactant	<i>ABCA3</i>	AR	Ampli ventall d'alteracions radiològiques: sobretot opacitats en vidre esmerilat. Reticulació, quists bilaterals de mida variable. Afectació predominant de lòbuls superiors
			L'afectació pulmonar no fibrosant coexisteix amb la fibrosi pulmonar: emfisema, adenocarcinoma de pulmó
			NO afectació extrapulmonar associada
Síndrome de Hermansky-Pudlak (OMIM 203300, 614073, 608233)	<i>HPS1, HPS4, AP3B1</i>	AR	Afectació extrapulmonar:
			Albinisme
			Diatesi hemorràgica
			Altres: colitis, pèrdua d'agudes visual, immunodeficiència, neutropènia, cardiomiopatia, insuficiència renal
Síndrome de poiquilo-dèrmia fibrosant hereditària - contractures tendinoses - miopatia - fibrosi pulmonar (OMIM 615704)	<i>FAM111B</i>	AD	Afectació predominant d'adults joves amb afectació fibrosant progressiva
			Afectació infantil de poiquilodèrmia, telangièctasis, èczema, anomalies pigmentàries, alopecia, hipohidrosi entre altres. Contractures de tendons amb debilitat muscular progressiva, disfàgia, dificultats de mobilitat, escoliosi, com a resultat de les múltiples contractures



Malaltia genètica	Gens	Herència	Característiques clíniques
Síndrome COPA (OMIM 616414)	COPA	AD	Afectació autoimmune pulmonar, articular i renal
			Afecta nens i adults joves (inici de la malaltia 1a – 2n dècada de la vida)
			Afectació extrapulmonar:
			artritis inflamatòria
			dolor articular
			insuficiència renal
Malaltia de dèficit d'esfingomielinasa àcida (ASMD) o Niemann-Pick tipus B (OMIM 607616)	SMPD1	AR	Nivells reduïts de l'enzim lisosomal àcid esfingomielinasa
			Inici de la malaltia a la infància o a l'edat adulta
			Afectació extrapulmonar: afectació multisistèmica crònica progressiva especialment hiperesplenisme progressiu, plaquetopènia, augment del colesterol, LDL i triglicèrids amb disminució del colesterol HDL
			Múltiples òrgans (pulmons, fetge, melsa, ronyó) presenten cèl·lules residents espumoses i histiòcits
Neurofibromatosi tipus 1 (OMIM 162200)	NF1	AD	Afectació a adults en forma de MPID, bul·les. Freqüent associació amb hipertensió pulmonar
			Afectació extrapulmonar:
			Taques cafè amb llet, nòduls de Lisch, pigues axil·lars i inguinals i tumors fibromatosos de la pell
			Neoplàsies: meningioma, neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, entre d'altres
			Dificultats d'aprenentatge (30%), retard mental (10%)
			El 50% dels casos són "de novo"

*AD: autosòmica dominant; AR: autosòmica recessiva



6.2. ANNEX 2: Diagnòstic diferencial de la FPI

	Troballes TCAR	Troballes histopatològiques
Pneumonitis per hipersensibilitat fibròtica	<ul style="list-style-type: none"> • Patró en mosaic • Atrapament aeri • Relativa preservació dels camps inferiors 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesions centrades a la via aèria (pneumònia intersticial peribronquiolar, cèl·lules gegants peribronquials i granulomes poc formats, i bronquiolitis crònica) • Fibrosi més accentuada a via aèria (centrilobular) • Metaplàsia peribronquiolar
Malaltia autoimmune sistèmica	<ul style="list-style-type: none"> • Patró NINE (el més freqüent) excepte artritis reumatoide (NIU) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplàsia limfoide prominent • Centres germinals • Pleuritis
Asbestosi	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques pleurals 	<ul style="list-style-type: none"> • Cossos d'asbest • Plaques pleurals (patró "basket weave" de col·lagen hialinitzat)
Sarcoïdosi (IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Predomini camps superiors/distribució peribroncovascular • Masses/consolidacions fibròtiques • Nòduls perilimfàtics 	<ul style="list-style-type: none"> • Centrilobular, limfangítica i/o àrees de fibrosi similars a masses. • Granulomes residuals o cèl·lules gegants dins les àrees de fibrosi densa. • Bronquiolèctasis centrals (no subpleurals)
Histiocitosi de cèl·lules de Langerhans (avançada)	<ul style="list-style-type: none"> • Quists/nòduls cavitats • Fibrosi centrilobular 	<ul style="list-style-type: none"> • Agregats intersticials nodulars de cèl·lules de Langerhans • Fibrosi densa amb formes estrellades • Fibrosi centrilobular Relativa preservació del parènquima subpleural



6.3. ANNEX 3: Estudi d'autoimmunitat en malalties pulmonars intersticials

Autoanticossos:

- ANA
- Anti-CCP i FR
- Anti-SSA/Ro, anti-SSB/La
- Panell miositis: anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-MDA5, anti-Mi-2, anti-NXP2, anti-TIF1- γ , anti-PM/ScL75, anti-PM/ScL100, anti-SRP, anti-HMGCR, anti-SAE; anti-Ku, anti-U1RNP.
- Panell esclerosi sistèmica: anti-Scl-70, anti-centròmer, anti-RNA polimerasa-III, anti-U3RNP (fibrilarina), anti-Th/To; anti-PM/ScL, anti-Ku, anti-U1RNP.
- ANCA

Altres:

- VSG i PCR; proteinograma; enzims musculars (LDH, CK, aldolasa, mioglobina)

ANA: anticossos antinuclears; Anti-CCP: Anticossos anti-pèptids citrullinats, FR: factor reumatoide; VSG: velocitat de sedimentació globular; CK: creatin fosfoquinasa; LDH: lactat deshidrogenasa.

Font: Raghu et al.¹⁸



6.4. ANNEX 4: Requisits dels estudis genètics

Avaluació pre-test	Avaluació post-test
1. Avaluació inicial del cas	1. Avaluació i interpretar els resultats
a) història clínica i familiar	a) bioinformàtica (variant calling, filtració i prioritització de variants, entre altres). Classificació de la variant genètica d'acord a les guies ACMG ²⁴²
b) exploració física	b) reportar els resultats segons l'anterior
2. Avaluació del tipus d'estudi genètic a realitzar	2. Contextualització clínica dels resultats – discussió multidisciplinària
segons el cas, el context clínic, els objectius de l'estudi genètic i la disponibilitat tècnica	a) considerar el fenotip, la història familiar, patró d'herència, característiques moleculars de la variant, necessitat de reclassificació i/o re-anàlisis si és viable, necessitat de proves addicionals, entre altres
3. Assessorament genètic pre-test	3. Assessorament genètic post-test
a) donar informació sobre les indicacions de l'estudi genètic, el tipus d'estudi, els possibles resultats (no conclouent, significat incert o positiu), accions addicionals necessàries, beneficis i riscos del test	a) retorn dels resultats al pacient donant temps per preguntes, preocupacions i respectant la seva decisió sobre la incertesa o les males notícies. Establir un pla de futur individual i familiar. Valorar la necessitat de derivació a altres especialistes o grups de suport
b) donar espai i temps al pacient per preguntes, preocupacions, discussió no directiva, suport a l'autonomia del pacient	b) valorar la indicació i l'existència de familiars candidats a segregació, cribratge
4. Consentiment informat	4. Estudi familiar
OBLIGATORI ABANS de realitzar l'extracció de la mostra d'estudi. Cal assegurar que el pacient ha entès les indicacions, limitacions, tipus d'estudi adequat, beneficis i riscos de l'estudi genètic en qüestió	valorant la indicació de quan, com i a qui (pla individualitzat segons el cas, la família, l'alteració genètica, entre altres)



6.5. ANNEX 5: Contraindicacions absolutes del trasplantament pulmonar

1. Manca de disposició o acceptació del pacient per al trasplantament
2. Malignitat amb alt risc de recurrència o mort relacionada amb el càncer
3. Taxa de filtració glomerular < 40 mL/min/1,73 m² tret que s'estigui considerant un trasplantament multiorgànic.
4. Síndrome coronària aguda o infart de miocardi en els darrers 30 dies
5. Accident cerebrovascular en els darrers 30 dies
6. Cirrosi hepàtica amb hipertensió portal o disfunció sintètica tret que s'estigui considerant un trasplantament multiorgànic.
7. Insuficiència hepàtica aguda
8. Insuficiència renal aguda amb augment de la creatinina o en diàlisi i baixa probabilitat de recuperació.
9. Xoc sèptic
10. Infecció extrapulmonar activa o disseminada
11. Infecció activa de tuberculosi
12. Infecció pel virus de la immunodeficiència humana amb càrrega viral detectable
13. Estat funcional limitat (p. ex., no ambulatori) amb escàs potencial per a rehabilitació post-trasplantament.
14. Deteriorament cognitiu progressiu
15. Episodis repetits de manca d'adherència sense evidència de millora.
16. Ús actiu de substàncies o dependència, incloent-hi l'ús actual de tabac, vapeig, consum de marihuana o ús de drogues per via intravenosa.
17. Una altra condició mèdica severa i incontrolable que s'espera que limiti la supervivència després del trasplantament.



6.6. ANNEX 6: Factors de risc amb risc alt o substancialment augmentat

1. Edat > 70 anys
2. Malaltia coronària greu que requereix cirurgia de derivació d'artèria coronària en el moment del trasplantament.
3. Fracció d'ejecció del ventricle esquerre reduïda < 40%
4. Malaltia cerebrovascular significativa
5. Greu dismotilitat esofàgica
6. Trastorns hematològics no tractables, incloent-hi diàtesi hemorràgica, trombofília o disfunció greu de la medul·la òssia.
7. IMC \geq 35 kg/m²
8. IMC < 16 kg/m²
9. Estat funcional limitat amb potencial per a rehabilitació després del trasplantament
10. Condicions psiquiàtriques, psicològiques o cognitives amb potencial per interferir en l'adherència mèdica sense sistemes de suport suficients.
11. Sistema de suport o pla d'atenció no fiable
12. Manca de comprensió de la malaltia i/o el trasplantament malgrat l'ensenyament
13. Infecció per *Mycobacterium abscessus*
14. Infecció per *Lomentospora prolificans*
15. Infecció per *Burkholderia cenocepàcia o gladioli*
16. Infecció per hepatitis B o C amb càrrega viral detectable i fibrosi hepàtica
17. Deformatat de la paret toràcica o de la columna vertebral que s'espera que causi restriccions després del trasplantament
18. Suport vital extracorpori
19. Retrasplantament < 1 any després del trasplantament pulmonar inicial
20. Retrasplantament per CLAD restrictiva
21. Retrasplantament per AMR com a etiologia de CLAD

Els candidats que presentin aquests factors de risc, haurien de ser valorats a centres amb experiència específica en la condició.

Quan un o més d'aquests factors de risc siguin presents, es consideren multiplicatius en termes d'augmentar el risc de resultats adversos.

IMC: índex de massa corporal; CLAD: disfunció crònica de l'empelt; AMR: rebuig mediat per anticossos.
Font: Leard LE et al.⁹³



6.7. ANNEX 7: Factors de risc

1. Edat de 65-70 anys
2. Taxa de filtració glomerular de 40-60 mL/min/1,73m²
3. Malaltia coronària lleu a moderada
4. Malaltia coronària greu que es pot revascularitzar mitjançant intervenció coronària percutània abans del trasplantament
5. Pacients amb cirurgia prèvia de bypass d'artèria coronària
6. Fracció d'ejecció del ventricle esquerre reduïda del 40-50%
7. Malaltia vascular perifèrica
8. Malalties del teixit connectiu (esclerodèrmia, lupus, miopaties inflamatòries)
9. Malaltia greu per reflux gastroesofàgic
10. Dismotilitat esofàgica
11. Trombocitopènia, leucopènia o anèmia amb alta probabilitat de persistència després del trasplantament
12. Osteoporosi
13. IMC de 30-34,9 kg/m²
14. IMC de 16-17 kg/m²
15. Fragilitat
16. Hipoalbuminèmia
17. Diabetis mal controlada
18. Ús de marihuana comestible
19. Infecció per *Scedosporium apiospermum*
20. Infecció pel virus de la immunodeficiència humana amb càrrega viral indetectable
21. Cirurgia toràcica prèvia
22. Pleurodesi prèvia
23. Ventilació mecànica
24. Retrasplantament >1 any per CLAD obstructiva

Factors de risc amb implicacions desfavorables per als resultats a curt i/o llarg termini després del trasplantament de pulmó, sense ser considerats contraindicacions absolutes.

La presència de múltiples factors de risc junts pot augmentar el risc de resultats adversos després del trasplantament de pulmó, i ho pot fer inassumible; l'experiència del grup trasplantador és crucial per a la seva avaluació.



7. BIBLIOGRAFIA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6):788-824.
2. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021; 22(1):197.
3. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. An integral model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(10):1161-72.
4. Meiners S, Eickelberg O, Königshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J.* 2015; 45(3):807-27.
5. Goodwin AT, Jenkins G. Molecular Endotyping of Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2016; 149(1):228-37.
6. Peljto AL, Blumhagen RZ, Walts AD, Cardwell J, Powers J, Corte TJ, et al. NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207(9):1194-1202.
7. Wolters PJ. A recurring theme in pulmonary fibrosis genetics. *Eur Respir J.* 2017; 49(5):1700545.
8. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(11):869-80.
9. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, Ma SF, Dressen A, Paynton ML, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(5):564-74.
10. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45(6):1717-27.
11. Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *J Med Genet.* 2017; 54(2):93-9.
12. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(9):1146-52.
13. Zhang D, Newton CA. Familial Pulmonary Fibrosis: Genetic Features and Clinical Implications. *Chest.* 2021; 160(5):1764-73.
14. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)



- Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(8):343-53.
15. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(2 Pt 1):646-64.
 16. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT, Bancal C, Marchand-Adam S, Crestani B. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2018; 27(147):170062.
 17. Brown AW, Nathan SD. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(1):3-10.
 18. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. 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.
 19. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):E18-47.
 20. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2):138-53.
 21. Liebow A, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: *Frontiers of Pulmonary Radiology: Pathophysiologic, Roentgenographic and Radioisotopic Considerations: Proceedings of the Symposium Sponsored by Harvard Medical School, April 21-22, 1967* (eds Morris Simon, E. et al.) 102-141 (Grune & Stratton, New York, 1969).
 22. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol.* 2008; 39: 1275-94.
 23. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005; 127(6):2019-27.
 24. Fischer A, Swigris JJ, Greshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest.* 2008; 134:601-5.
 25. Parambil JG, Myers JL, Lindell R, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006; 130:1489-95.



26. Sawal N, Mukhopadhyay S, Rayancha S, Moore A, Garcha P, Kumar A, et al. A narrative review of interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: a clinical approach. *J Thorac Dis.* 2021; 13(9):5556-71.
27. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One.* 2010; 5(5):e10680.
28. Attanoos RL, Alchami, FS, Pooley FD, Gibbs AR. Usual interstitial pneumonia in asbestos-exposed cohorts—concurrent idiopathic pulmonary fibrosis or atypical asbestosis? *Histopathology.* 2016; 69:492-8.
29. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202:e36–e69.
30. Katzenstein AL A. Diagnostic atlas of non-neoplastic lung disease. 1st edition. New York: Editorial Springer Publishing Company; 2016.
31. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002; 19(2):275-83.
32. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:199–203.
33. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(7):842-7.
34. Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R, Oldham J, Salisbury M, Sverzellati N, et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(9):1065-76.
35. Petnak T, Moua T. Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire. *ERJ Open Res.* 2020; 6(3):00230-2020.
36. Papiris SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2005; 99(6):755-61.
37. Desai SR, Lynch DA, Ellicker BM, Devaraj A, Sverzellati N. Webb, Müller, and Naidich's: High-Resolution CT of the Lung. Sixth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021.
38. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al; American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(9):1004-14.



39. Castillo D, Sánchez-Font A, Pajares V, Franquet T, Llatjós R, Sansano I, et al; por el grupo de trabajo CRIOMPID. A Multidisciplinary Proposal for a Diagnostic Algorithm in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Role of Transbronchial Cryobiopsy. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2020; 56(2):99-105.
40. Newton CA, Oldham JM, Applegate C, Carmichael N, Powell K, Dilling D, et al; Pulmonary Fibrosis Foundation Genetic Testing Work Group. The Role of Genetic Testing in Pulmonary Fibrosis: A Perspective From the Pulmonary Fibrosis Foundation Genetic Testing Work Group. *Chest*. 2022; 162(2):394-405.
41. Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, Bonella F, Crestani B, Fabre A, et al. European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2023; 61(3):2201383.
42. Castillo D, Walsh S, Hansell DM, Vasakova M, Cottin V, Altinisik G, et al; ERICE ILD working group. Validation of multidisciplinary diagnosis in IPF. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(2):88-9.
43. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(5):263-69.
44. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192:e3-e19.
45. Esbriet (pirfenidone) capsules, for oral use. Package insert. San Francisco, Genentech, Inc. 2017.
46. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(146):170057.
47. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779):1760-9.
48. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2083-92.
49. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(1):33-41.
50. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016; 47(1):243-53.
51. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(9):1040-7.



52. <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/pirfenidona-fpi>
53. Richeldi L, du Bois R M, Raghu G, Azuma A, Brown K K, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370:2071-82.
54. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler K E, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45:1434-45.
55. Nintedanib(FPI)<https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/nintedanib-fpi#informe-tecnic>. *CatSalut Serv. Català Salut.*
56. Crestani B, Huggins J T, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019; 7:60-8.
57. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al; INJOURNEY Trial Investigators. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(3):356-63.
58. Alsina-Restoy X, Torres-Castro R, Caballería E, Sisó-Comabella M, Romano-Andrioni B, Pérez-Rodas N, et al. Is Carob Flour Helpful in Reducing Diarrhoea Associated With Nintedanib? *Arch Bronconeumol.* 2023; 59 341-3.
59. Podolanczuk AJ, Cottin V. A Narrative Review of Real-World Data on the Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Adv. Ther.* 2023; 40:2038-50.
60. Doubková M, Švancara J, Svoboda M, Šterclová M, Bartoš V, Plačková M, et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J.* 2018; 12(4):1526-35.
61. Ruaro B, Gandin I, Pozzan R, Tavano S, Bozzi C, Hughes M, et al. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Tolerability and Safety in a Real-Life Experience in a Single Centre in Patients also Treated with Oral Anticoagulant Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16(2): 307.
62. Mora Cuesta VM, Iturbe Fernández D, Aguado Ibáñez S, Anguera de Francisco G, Margallo Iribarnegaray J, Carrillo Hernández-Rubio J, et al. Antifibrotics and lung transplantation: A Spanish multicentre case-controlled study. *Respirology.* 2022; 27(12):1054-63.
63. Cottin V, Azuma A, Raghu G, Stansen W, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials. *Eur Respir J.* 2019; 53(4):1801655.
64. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al; INSTAGE Investigators. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018; 379(18):1722-31.



65. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020; 20(1):3.
66. Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, White ES, Cottin V, Noth I, et al; INMARK trial investigators. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(9):771-9.
67. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017; 72(4):340-6.
68. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of ≤ 50 % of Predicted Value. *Lung.* 2016; 194(5):739-43.
69. Glaspole I, Bonella F, Bargagli E, Glassberg MK, Caro F, Stansen W, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who are elderly or have comorbidities. *Respir Res.* 2021; 22(1):125.
70. Bermudo G, Suarez-Cuartin G, Rivera-Ortega P, Rodriguez-Portal JA, Sauleda J, Nuñez B, et al. Different Faces of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Preserved Forced Vital Capacity. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58(2):135-41.
71. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AYM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease an official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(10):E121-41.
72. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby T V., Travis WD, Long Q, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6 Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(9):1084-90.
73. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology.* 2020;25(11):1152-9.
74. Visca D, Mori L, Tspouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease [AmbOx]: a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(10):759-70.
75. Rodríguez González-Moro JM, Bravo Quiroga L, Alcázar Navarrete B, Alfageme Michavila I, Díaz Lobato S. Guía SEPAR de las terapias respiratorias domiciliarias 2020. *Open Respir Arch.* 2020; 2(2):33-45.
76. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 2(2):CD006322.
77. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10:CD006322.



78. Nolan CM, Polgar O, Schofield SJ, Patel S, Barker RE, Walsh JA, et al. Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and COPD: A Propensity-Matched Real-World Study. *Chest*. 2022; 161(3):728-37.
79. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. 2023; 61(4): 2200957.
80. Bajwah S, Davies JM, Tanash H, Currow DC, Oluyase AO, Ekström M. Safety of benzodiazepines and opioids in interstitial lung disease: a national prospective study. *Eur Respir J*. 2018; 52(6): 1801278.
81. Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, Ellis SJ, Goh NS, Hopkins PM, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry. *Respirology*. 2017; 22(5):950-6.
82. Piotrowski WJ, Bistry I, Biatas AJ, Boros PW, Grzanka P, Jassem E, et al. Guidelines of the Polish Respiratory Society for diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Respir Med*. 2020; 88(1):41-93.
83. Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR, Wells AU, Birring SS, Patel A, et al. Specialist palliative care is more than drugs: a retrospective study of ILD patients. *Lung*. 2012; 190(2):215-20.
84. Schaeffer MR, Ryerson CJ, Ramsook AH, Molgat-Seon Y, Wilkie SS, Dhillon SS, et al. Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2017; 49(5):1602494.
85. Khor YH, Gutman L, Abu Hussein N, Johannson KA, Glaspole IN, Guler SA, et al. Incidence and Prognostic Significance of Hypoxemia in Fibrotic Interstitial Lung Disease: An International Cohort Study. *Chest*. 2021; 160(3):994-1005.
86. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011; 16(6):969-75.
87. Van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, Cottin V, Renzoni EA, Russell AM, et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2016; 25(141):278-86.
88. Wakwaya Y, Ramdurai D, Swigris JJ. Managing Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2021; 160(5):1774-82.
89. Birring SS, Kavanagh JE, Irwin RS, Keogh KA, Lim KG, Ryu JH, et al. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018; 154(4):904-17.
90. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(4):312-5.
91. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liu MC, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012; 157(6):398-406.
92. Birring SS, Wijsenbeek MS, Agrawal S, van den Berg JWK, Stone H, Maher TM, et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic



- pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(10):806-15.
93. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40(11):1349-79.
 94. Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, Verbeken EK, Verleden GM, Vos R. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1).
 95. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(7):566-72.
 96. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2016; 9(Suppl 1):179-85.
 97. Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR, Wells AU, Biring SS, Patel A, et al. Specialist palliative care is more than drugs: a retrospective study of ILD patients. *Lung.* 2012; 190(2):215-20.
 98. Smallwood N, Thompson M, Warrender-Sparkes M, Eastman P, Le B, Irving L, et al. Integrated respiratory and palliative care may improve outcomes in advanced lung disease. *ERJ Open Res.* 2018; 4(1).
 99. Ferrell BR, Twaddle ML, Melnick A, Meier DE. National Consensus Project Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Guidelines, 4th Edition. *J Palliat Med.* 2018; 21(12):1684-9.
 100. Barril S, Alonso A, Rodríguez-Portal JA, Viladot M, Giner J, Aparicio F, et al. Palliative Care in Diffuse Interstitial Lung Disease: Results of a Spanish Survey. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(3):123-7.
 101. Engelhardt JB, McClive-Reed KP, Toseland RW, Smith TL, Larson DG, Tobin DR. Effects of a program for coordinated care of advanced illness on patients, surrogates, and healthcare costs: a randomized trial. *Am J Manag Care.* 2006; 12(2):93-100.
 102. Lindell KO, Liang Z, Hoffman LA, Rosenzweig MQ, Saul MI, Pilewski JM, et al. Palliative care and location of death in decedents with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015; 147(2):423-9.
 103. Rajala K, Lehto JT, Saarinen M, Sutinen E, Saarto T, Myllärniemi M. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliat Care.* 2016; 15(1):1-6.
 104. Janssen K, Rosielle D, Wang Q, Kim HJ. The impact of palliative care on quality of life, anxiety, and depression in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized controlled pilot study. *Respir Res.* 2020; 21(1).
 105. Janssen DJA, Bajwah S, Boon MH, Coleman C, Currow DC, Devillers A, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline: palliative care for people with COPD or interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2023; 62(2):2202014.



106. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med.* 2004; 24(3):221-2.
107. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(153):190044.
108. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 May. PMID: 31999416.
109. Ramadurai D, Corder S, Churney T, Graney B, Harshman A, Meadows S. Idiopathic pulmonary fibrosis: Educational needs of health-care providers, patients, and caregivers. *Chron Respir Dis.* 2019; 16:1479973119858961.
110. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(7):636-43.
111. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3):265-75.
112. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo-controlled trials. *Respir Med.* 2014; 108(2):376-87.
113. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *European Respiratory Journal.* 2014; 43(4):1124-31.
114. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Wakai K, Kimura T, Kataoka K, et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med.* 2012; 106(3):436-42.
115. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011; 37(2):356-63.
116. Kondoh Y, Taniguchi H, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis—extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respir Investig.* 2015; 53(6):271-8.
117. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2014; 370(22):2071-82.
118. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Yonemori Y, et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg Today.* 2011; 41(7):914-21.
119. Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Braccioni F, Paladini L, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat acute respiratory failure in patients



- with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2019; 13:1753466619847130.
120. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis—a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis.* 2015; 7(3):499-519.
 121. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342(18):1301-8.
 122. Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. *Respir Med.* 2016; 111:72-6.
 123. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ, Fähndrich S, Seiler F, Böhmer P, et al. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(5):527-33.
 124. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(5):369-76.
 125. Naccache JM, Jouneau S, Didier M, Borie R, Cachanado M, Bourdin A, et al; EXAFIP investigators and the OrphaLung network. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(1):26-34.
 126. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci.* 2013; 10(7):903-7.
 127. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023; 1(1):CD014962.
 128. Doshi P, Heneghan C, Jefferson T. Oseltamivir for influenza. *The Lancet.* 2016; 387(10014):124.
 129. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2021; 160(5):1751-63.
 130. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40(11):1349-79.
 131. Luppi F, Cerri S, Taddei S, Ferrara G, Cottin V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(4):401-11.



132. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, Bouvry D, Naggara N, Brillet PY, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration*. 2012; 83(1):28–35.
133. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J*. 2012; 40(1):101–9.
134. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(7):773–9.
135. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J*. 2014; 43(4):1124–31.
136. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(1):93–100.
137. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53:1801913.
138. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023; 61(1):2200879.
139. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129(3):746–52.
140. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 128(6 Suppl):616S–617S.
141. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 132(3):998–1006.
142. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015; 46:1113–30.
143. Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(165):210220.
144. Thannickal VJ, Toews GB, White ES. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med*. 2004; 55:395–417.
145. Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka PA, Swanson KL, McGoon MD. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(3):342–50.



146. Stenmark KR, Voelkel NF, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1 Suppl):S10-S19.
147. Nathan SD, Hassoun PM. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia. *Clin Chest Med* 2013; 34: 695–705.
148. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015; 46:1113-30.
149. Piccari L, Wort SJ, Meloni F, Rizzo M, Price LC, Martino L, et al; REHAR Registry Investigators. The Effect of Borderline Pulmonary Hypertension on Survival in Chronic Lung Disease. *Respiration.* 2022; 101(8):717-27.
150. Behr J, Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: screening, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2021; 27(5):396-404.
151. Hoepfer MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One.* 2015; 10:e0141911.
152. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.* 2012; 39:945-55.
153. Alhamad EH, Cal JG, Alrajhi NN, Alharbi WM. Predictors of Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease-Associated Pulmonary Hypertension. *J Clin Med.* 2020; 9(12):3828.
154. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(4):325-34.
155. Lu Q, Han S, Liu X. Research Progress on the Pathogenesis of Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2022; 25:811-8.
156. Tzouveleakis A, Gomatou G, Bouros E, Trigidou R, Tzilas V, Bouros D. Common Pathogenic Mechanisms Between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Chest.* 2019; 156:383-91.
157. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015; 147:157–64.
158. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, Steiropoulos P, Aidinis V, Papiris SA et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017; 45:1-10.
159. Tzouveleakis A, Karampitsakos T, Gomatou G, Bouros E, Tzilas V, Manali E, et al. Lung cancer in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A retrospective multicenter study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020; 60:101880.



160. Karampitsakos T, Spagnolo P, Mogulkoc N, Wuyts WA, Tomassetti S, Bendstrup E, et al. A. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective multicentre study in Europe. *Respirology*. 2023; 28:56-65.
161. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009; 14(5):723-8.
162. Karampitsakos T, Bouros D, Tzouveleakis A. Diagnostic and Therapeutic Challenges for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *BRN Rev*. 2021; 7:115-24.
163. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0151425.
164. Tzouveleakis A, Spagnolo P, Bonella F, Vancheri C, Tzilas V, Crestani B, et al. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management. *Lancet Respir Med*. 2018; 6:86-8.
165. Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2018; 56:268-91.
166. Tzouveleakis A, Antoniou K, Kreuter M, Evison M, Blum TG, Poletti V, et al. The DIAMORFOSIS (DIAGnosis and Management Of lung cancer and FibrOSIS) survey. International survey and call for consensus. *ERJ Open Res*. 2020; 7(1):00529-2020.
167. Sanuki N, Ono A, Komatsu E, Kamei N, Akamine S, Yamazaki T, et al. Association of computed tomography-detected pulmonary interstitial changes with severe radiation pneumonitis for patients treated with thoracic radiotherapy. *J Radiat Res*. 2012; 53:110-6.
168. Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014; 9:983-90.
169. Kanai O, Kim YH, Demura Y, Kanai M, Ito T, Fujita K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer*. 2018; 9:847-55.
170. Sato T, Kondo H, Watanabe A, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 63: 164-72.



171. Karampitsakos T, Spagnolo P, Mogulkoc N, Wuyts WA, Tomassetti S, Bendstrup E, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective multicentre study in Europe. *Respirology*. 2023; 28:56-65.
172. Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, et al. Switching antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 202; 21:221.
173. Naoi H, Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, et al. Impact of antifibrotic therapy on lung cancer development in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2022; 77:727-30.
174. Platenburg MGJP, van Moorsel CHM, Wiertz IA, van der Vis JJ, Vorselaars ADM, Veltkamp M, et al. Improved Survival of IPF patients Treated With Antifibrotic Drugs Compared With Untreated Patients. *Lung*. 2023; 201:335-43.
175. Miura Y, Saito T, Tanaka T, Takoi H, Yatagai Y, Inomata M, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Investig*. 2018; 56:72-9.
176. Iwata T, Yoshida S, Fujiwara T, Wada H, Nakajima T, Suzuki H, et al. Effect of perioperative pirfenidone treatment in lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102:1905-10.
177. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res*. 2016; 17:90.
178. Sekihara K, Aokage K, Miyoshi T, Tane K, Ishii G, Tsuboi M. Perioperative pirfenidone treatment as prophylaxis against acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center analysis. *Surg Today*. 2020; 50:905-911.
179. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15:143-55.
180. Otsubo K, Kishimoto J, Ando M, et al. Nintedanib plus chemotherapy for nonsmall cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised phase 3 trial. *Eur Respir J* 2022; 60: 2200380.
181. Ichihara E, Miyahara N, Maeda Y, Kiura K. Managing Lung Cancer with Comorbid Interstitial Pneumonia. *Intern Med*. 2020; 59:163-7.
182. Yamamoto Y, Yano Y, Kuge T, Okabe F, Ishijima M, Uenami T, et al. Safety and effectiveness of pirfenidone combined with carboplatin-based chemotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer: A retrospective cohort study. *Thorac Cancer*. 2020; 11:3317-25.
183. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:968-80.



184. Millan-Billi P, Serra C, Alonso Leon A, Castillo D. Comorbidities, Complications and Non-Pharmacologic Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 2018 ; 6(3):59.
185. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 206(4):e7-e41.
186. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al.; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O" P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005; 26:586-93.
187. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. Groupe d'e'tude et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (GERM"O" P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Presse Med*. 2007; 36:936-44.
188. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010; 35:105-11.
189. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, Landino F, Brauner MW, Valeyre D, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests. *J Radiol*. 2009; 90:43-51.
190. Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJP, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67(7):1351-62.
191. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:1804-8.
192. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006; 27:136-42.
193. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015; 46(4):1113-30.
194. Bédard Méthot D, Leblanc É, Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019; 155:33-43.
195. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med*. 2003; 115 Suppl 3A:60S-64S.
196. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, Kim HC, Ji W, Cookson WO, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2017; 18(1):29.
197. Hughes GW, Ridley C, Collins R, Roseman A, Ford R, Thornton DJ. The MUC5B mucin polymer is dominated by repeating structural motifs and its topology is regulated by calcium and pH. *Sci Rep*. 2019; 9(1):17350.



198. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest*. 2011; 139:609-16.
199. Holland AE, Fiore JF, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology (Carlton)*. 2014; 19:1215-21.
200. Glaspole IN, Watson AL, Allan H, Chapman S, Cooper WA, Corte TJ, et al. Determinants and outcomes of prolonged anxiety and depression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017; 50(2):1700168.
201. Rudilla D, Beceiro MJ, Alonso T, Oliver A, Soriano J, Valenzuela C, Ancochea J. Psychological Profile of Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58(2):191-3.
202. Bouloukaki I, Fanaridis M, Testelmans D, Pataka A, Schiza S. Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)*. 2022; 18(3):220073.
203. Locke BW, Lee JJ, Sundar KM. OSA and Chronic Respiratory Disease: Mechanisms and Epidemiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(9):5473.
204. Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a New Target for Improving Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2017; 152(6):1327-38.
205. Bordas-Martinez J, Salord N, Vicens-Zygmunt V, Perez S, Prado E, Calvo M, et al. Characterization of Sleep-Disordered Breathing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2023; 59(11):768-71.
206. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath*. 2010; 14(4):387-90.
207. Mermigkis C, Stagaki E, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, Korkonikitas P, Mermigkis D, et al. Sleep quality and associated daytime consequences in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Princ Pract*. 2009; 18(1):10-5.
208. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath*. 2013; 17(4):1281-8.
209. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009; 136(3):772-8.
210. Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017; 49(6):1601934.
211. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung*. 2017; 195(5):643-51.



212. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(6):593-601.
213. Khor YH, Ng Y, Sweeney D, Ryerson CJ. Nocturnal hypoxaemia in interstitial lung disease: a systematic review. *Thorax*. 2021; 76(12):1200-8.
214. Khor YH, Ryerson CJ, Landry SA, Howard ME, Churchward TJ, Edwards BA, et al. Interstitial lung disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2021; 58:101442.
215. Pitsiou G, Bagalas V, Boutou A, Stanopoulos I, Argyropoulou-Pataka P. Should we routinely screen patients with idiopathic pulmonary fibrosis for nocturnal hypoxemia? *Sleep Breath*. 2013; 17(2):447-8.
216. Tudorache V, Traila D, Marc M, Oancea C, Manolescu D, Tudorache E, et al. Impact of moderate to severe obstructive sleep apnea on the cognition in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2019; 14(2):e0211455.
217. Myall KJ, West AG, Martinovic JL, Lam JL, Roque D, Wu Z, et al. Nocturnal Hypoxemia Associates With Symptom Progression and Mortality in Patients With Progressive Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2023; 164(5):1232-42.
218. Li D, Wang B, Liu Y, Wang H. Prevalence and impact of comorbid obstructive sleep apnoea in diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0246878.
219. Bosi M, Milioli G, Parrino L, Fanfulla F, Tomassetti S, Melpignano A, et al. Quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: The impact of sleep disordered breathing. *Respir Med*. 2019; 147:51-7.
220. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, Macdonald PM, Hansel DM, Polkey M, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012; 29(1):41-50.
221. Lederer DJ, Jelic S, Basner RC, Ishizaka A, Bhattacharya J. Circulating KL-6, a biomarker of lung injury, in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2009; 33(4):793-6.
222. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, et al. Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2011; 105(6):939-45.
223. Kim JS, Podolanczuk AJ, Borker P, Kawut SM, Raghu G, Kaufman JD, et al. Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Interstitial Lung Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(12):1786-95.
224. Papadogiannis G, Bouloukaki I, Mermigkis C, Michelakis S, Ermidou C, Mauroudi E, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of CPAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2021; 17(3):533-44.



225. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM, Mermigkis D, Psathakis K, Giannarakis I, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep?. *Sleep Breath*. 2013; 17(4):1137-43.
226. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015; 19(1):385-91.
227. J. Bordas Martinez, N.Salord Oleo, V. Vicens Zygmunt, R. Blavia Aloy, S. Pérez Ramos, E. Prado Gala, M. D. Calvo Sánchez, A. Montes-Worboys, G. Bermudo Peloché, S. Santos Pérez, C. Monasterio Ponsa, M. María Molina Molina. Relevance of the systematic sleep study on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *European Respiratory Society - Congress (Abstract number 37487)*. 2023.
228. Hagemeyer L, Herkenrath SD, Treml M, Pietzke-Calcagnile A, Anduleit N, Randerath W. Sleep-related breathing disorders in idiopathic pulmonary fibrosis are frequent and may be associated with pulmonary vascular involvement. *Sleep Breath*. 2023; 27(3):961-71.
229. Lee JH, Jang JH, Park JH, Lee S, Kim JY, Ko J, et al. Prevalence and clinical impacts of obstructive sleep apnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center, retrospective study. *PLoS One*. 2023; 18(9):e0291195.
230. Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019; 24(10):996-1004.
231. Vazquez JC, Perez-Padilla R. Effect of oxygen on sleep and breathing in patients with interstitial lung disease at moderate altitude. *Respiration*. 2001; 68(6):584-9.
232. Al Aghbari J, Wong K, Lau E, Taylor N, Webster S, Yee B, et al. Supplemental oxygen improves sleep disordered breathing but not quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2016; 21:147.
233. Adegunsoye A, Neborak JM, Zhu D, Cantrill B, Garcia N, Oldham JM, et al. CPAP Adherence, Mortality, and Progression-Free Survival in Interstitial Lung Disease and OSA. *Chest*. 2020; 158(4):1701-12.
234. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:431-40.
235. Khor YH, Ng Y, Barnes H, Goh NSL, McDonald CF, Holland AE. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020; 29(157):190158.
236. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:1231-7.
237. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test



- properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(12):1382-9.
238. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J.* 2010; 35:830-5.
239. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010; 36(5):1067-72.
240. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest.* 2014; 145(4):723-8.
241. Meyer KC, Nathan SD. Mimics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis S. En: Meyer KC, Nathan SD. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Comprehensive Clinical Guide.* Second Edition. Switzerland: Springer Nature; 2019. p. 65-78.
242. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5):405-24.



8. AGRAÏMENTS

Agraïm a SOCESCAT —abans SocDEMCAT— i especialment al Dr. Oriol Ramis i a la Dra. Maria del Mar Salazar, el seu assessorament lingüístic desinteressat, especialment en l'ús i traducció d'anglicismes.

Documents publicats



Diagnòstic i Tractament de la Fibrosi Pulmonar Idiopàtica

Secretaria Tècnica



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



Aquesta entitat dona suport als Objectius de Desenvolupament Sostenible

Departament d'Activitats i Congressos
Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

M^a José Ferrandis
mjoseferrandis@academia.cat