



Progresión en Fibrosis Pulmonar Idiopática: perspectiva clínica y radiológica

Dra. Amaia Urrutia Gajete.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Cruces.

Dr. Juan Arenas Jiménez.

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario de Alicante



**Boehringer
Ingelheim**

Progresión en Fibrosis Pulmonar Idiopática: perspectiva clínica y radiológica

Índice



Introducción

4



Perspectiva Clínica

5

Definición y detección de progresión en FPI

5

Tratamiento y progresión

6

Conclusiones

8



Perspectiva Radiológica

9

Valoración radiológica de la progresión
de la enfermedad intersticial

9

Diagnóstico radiológico de enfermedad
fibrosante pulmonar

10

Definición de progresión radiológica de la fibrosis

10

Métodos de cuantificación radiológica de la fibrosis

11

Conclusión

12



Referencias bibliográficas

13



Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) crónica y progresiva, de causa desconocida, limitada a los pulmones y caracterizada por la presencia de un patrón radiológico y anatomopatológico de neumonía intersticial usual.¹ Para conseguir un diagnóstico preciso, es necesario un equipo multidisciplinar que combine los criterios clínicos, radiológicos e histológicos. Se estima una incidencia anual de 4,6-7,4 casos por cada 100.000 habitantes. En España, se calcula una incidencia aproximada de 13 casos por cada 100.000 mujeres y de 20 casos por cada 100.000 hombres, con una prevalencia de 8.000-12.000 pacientes.^{2,3}

La FPI es una enfermedad de mal pronóstico, con una supervivencia media en pacientes no tratados de 2-5 años tras el diagnóstico.

Sin embargo, el curso clínico de la FPI es variable entre los pacientes.⁴ La forma más frecuente es de progresión lenta, caracterizada por un deterioro

progresivo de la función pulmonar y empeoramiento de la disnea, donde el paciente fallecerá al cabo de los años (entre 2,5 y 5) por un fallo respiratorio.^{3,4}

La forma de progresión rápida ocurre en el 10-15% de los pacientes, siendo más frecuente en hombres fumadores, que fallecerán alrededor de los 6 meses.⁴

También se pueden dar períodos de estabilidad clínica intercalada con episodios de rápido deterioro respiratorio conocidos como exacerbaciones agudas.⁵ Aunque las exacerbaciones agudas son más comunes en los pacientes con un deterioro avanzado de la función pulmonar, éstas se pueden producir en cualquier punto del curso clínico, incluso en aquellos pacientes con función pulmonar preservada.^{6,7}



Perspectiva Clínica

Definición y detección de progresión en FPI

La FPI es, por definición, una enfermedad progresiva.¹ La progresión de la FPI se refleja típicamente en una disminución de la capacidad vital forzada (CVF), un empeoramiento de la disnea, una reducción de la capacidad de ejercicio y un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).^{8,9,10}

Los datos de los ensayos clínicos muestran que, la disminución de la CVF es de aproximadamente 150-200 ml/año en aquellos que reciben placebo.¹¹

La CVF es quizá el parámetro más estudiado en la FPI. Su declive fue aceptado por la FDA como criterio clínico eficaz para el desarrollo de los ensayos clínicos.¹² Una CVF inferior al 50% se asocia con un aumento de la mortalidad, y la disminución del valor absoluto de la CVF en un 10% se utiliza para definir la progresión

de la enfermedad y se correlaciona con la mortalidad. Una disminución de más del 10% de la CVF se asocia con un incremento de cinco veces en la mortalidad a 24 semanas, el doble que con una caída entre el 5 y 10%. Diferencias entre 2 y 6% también se consideran de importancia clínica.^{13,14}

Hay que tener en cuenta que los parámetros funcionales clásicos para evaluar la progresión de la FPI no son válidos en los pacientes con síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) ya que el atrapamiento aéreo que presentan les puede permitir mantener cifras de CVF normales. En estos casos la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) será más útil.

La DLco es el parámetro que mejor se relaciona con el grado de afectación en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), siendo el parámetro más sensible de afectación funcional y muy útil para evaluar el pronóstico.^{8,14,15} Un valor por debajo del 40% del predicho se asocia con un aumento de la mortalidad, así como una disminución del 15% sobre valores absolutos anteriores es un marcador de progresión de la enfermedad.^{15,16} Las dificultades para estandarizar las mediciones entre los centros hacen que la DLco sea difícil de utilizar en ensayos clínicos, pero en la práctica clínica es una herramienta útil para

evaluar la progresión de la enfermedad en un paciente individual.

El test de marcha de 6 min (TM6M) también ha demostrado ser útil en la valoración de la progresión, ya que una saturación de oxígeno (satO₂) inferior al 88% durante la prueba se relaciona con una mayor mortalidad. Según diversos estudios, una distancia recorrida por debajo de los 250 metros duplica el riesgo de mortalidad, y una disminución de más de 50 metros en 24 semanas se asocia a un incremento de tres en la mortalidad.^{17,18} La desaturación de oxígeno durante el ejercicio (reducciones superiores al 10% con respecto al nivel basal) también se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de mortalidad.¹⁹ La necesidad de oxígeno suplementario, inicialmente durante el esfuerzo y luego también en reposo, es un marcador de enfermedad avanzada en los pacientes con FPI y un fuerte predictor de mortalidad.^{15,14,20} En una cohorte vida real se mostró que la mediana de supervivencia después del inicio de la terapia de oxígeno fue inferior a 18 meses, en comparación con aproximadamente 49 meses para los pacientes que no utilizaban oxígeno suplementario.¹⁵

Se ha demostrado que la tos es un predictor independiente de la progresión de la enfermedad en los siguientes 6 meses.²¹ El aumento de la gravedad de la disnea también es un predictor de la mortalidad.^{14,22} La tos y la disnea son determinantes importantes de la CVRS entre los pacientes con FPI.^{9,23,24} Dadas las deficiencias de las evaluaciones individuales como predictores de la mortalidad en pacientes con FPI, se han desarrollado modelos multivariantes como el índice GAP (género, edad, fisiología), sin embargo, ninguno de

ellos proporciona una predicción precisa del curso de la enfermedad para un paciente individual, y ninguno se ha aplicado ampliamente en la práctica clínica.

La identificación y validación de los biomarcadores genéticos y moleculares que predicen la progresión de la enfermedad permitiría actuar precozmente especialmente en aquellos pacientes en los que se reconozca su tendencia a la progresión rápida.^{25,26} Pero la integración de los biomarcadores en la práctica clínica aún queda lejos. Entre los biomarcadores en investigación se encuentran MMP726, KL-6, SFTP-A, SFTP-D, CCL18/ PARC, fibrocitos, periostina, HSP70, sRAGE27, S100A12, IL-8, IAM-1 y VCAM-128. Se ha estudiado además la interacción entre el microbioma y la FPI²⁷, observando diferencias en la carga bacteriana en el lavado broncoalveolar entre pacientes FPI y controles. Cargas bacterianas elevadas se relacionaban con progresión de la enfermedad. Dicha progresión, aunque se desconoce en la actualidad la causa real, podría ser debida a un daño alveolar repetitivo por la persistencia del estímulo bacteriano.²⁸

Tratamiento y progresión

Actualmente contamos con dos fármacos que han sido aprobados para el tratamiento de la FPI al demostrar su efectividad en grandes ensayos controlados con placebo en pacientes con FPI y deterioro leve o moderado de la CVF. Estos estudios, TOMORROW e INPULSIS en el caso del nintedanib,²⁹⁻³² han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad.

Análisis de subgrupos del estudio INPULSIS sugieren que el efecto de nintedanib es consistente entre grupos en diferentes estadios de la enfermedad, definidos según los valores basales de CVF (menor o igual al 70% y 90% del predicho).^{7,33}

Los datos muestran que los pacientes con función pulmonar más preservada en el basal (superior al 90%) tratados con placebo presentan una disminución de la CVF similar a aquellos con una CVF por debajo del 90% (224,6 y 223,6 ml/año, respectivamente).⁷

Nintedanib dispone además del estudio INMARK, un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con FPI y función pulmonar basal muy preservada (CVF media 97,5%).

En el estudio INMARK se observa que los pacientes que recibieron nintedanib experimentaron un incremento de la CVF de 5,9 ml al cabo de 12 semanas, mientras que los pacientes que recibieron placebo presentaron un descenso de la CVF de 70,2 ml ($p=0,0008$).³⁴

Estos resultados están en línea con los observados al cabo de 12 semanas en pacientes con función pulmonar basal menos preservada (CVF media 79,6%) en los estudios INPULSIS.

Estos datos sugieren que la tasa de disminución de la CVF en pacientes con FPI no depende del deterioro de la función pulmonar inicial y que ésta es clínicamente significativa en pacientes con función pulmonar aún bien preservada.³⁵

Estos resultados, combinados con la naturaleza impredecible de la progresión de la enfermedad en los pacientes con FPI, y el hecho de que la CVF no es el único indicador de la gravedad o la progresión de la enfermedad, desaconsejan el enfoque de “vigilar y esperar” en el tratamiento.

Conclusiones

- La FPI es una enfermedad progresiva por definición.
- Aunque se han identificado predictores de progresión de la enfermedad y mortalidad en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, sigue siendo muy complejo predecir el curso de la enfermedad individualmente ya que presenta una alta variabilidad.³⁶
- La progresión de la FPI se define como la disminución de la CVF, el empeoramiento de los síntomas y la capacidad de ejercicio y el deterioro de la CVRS.
- Un período de relativa estabilidad de la CVF no debe interpretarse como que la enfermedad no progresa a nivel subclínico o que la CVF se mantendrá estable en un futuro próximo.
- Actualmente contamos con fármacos, como nintedanib, que ha demostrado cambiar el curso clínico de la enfermedad, al disminuir su progresión incluso en pacientes con CVF preservada.
- El inicio lo más precoz posible del tratamiento se plantea como la estrategia más eficaz en el manejo de los pacientes con FPI.

Perspectiva Radiológica

Valoración radiológica de la progresión de la enfermedad intersticial

En el contexto actual, la constatación de la progresión de una enfermedad fibrosante pulmonar puede tener un papel relevante en la propia definición de la enfermedad como progresiva, y su cuantificación puede ser útil como criterio de eficacia en el uso de los tratamientos o como factor pronóstico independiente. Como se ha visto anteriormente, la valoración clínica y funcional son claves para estos propósitos.

Está ganando importancia el papel del TCAR, tanto en la práctica clínica diaria como en los ensayos clínicos, mediante la definición de los hallazgos radiológicos de la enfermedad fibrosante, su cuantificación y su evolución en el tiempo.

En los estudios iniciales sobre el tratamiento de la enfermedad fibrosante, se incluyeron tanto pacientes con diagnóstico de FPI con patrón radiológico de neumonía intersticial usual (NIU), es decir, con afectación intersticial de predominio periférico y basal, bronquiectasias por tracción, panalización y sin hallazgos discordantes para el diagnóstico; como pacientes con patrón de probable NIU, en los que existían esos mismos hallazgos, pero sin presencia de panalización evidente.^{30,32}

Sin embargo, es conocido que otras enfermedades intersticiales fibrosantes progresivas podrían tener un curso clínico similar a la FPI.³⁷ Obtener un diagnóstico clínico-radiológico fiable de estas entidades no siempre es posible.^{37,38} Bajo la premisa de que estas enfermedades intersticiales fibrosantes con fenotipo progresivo pueden tener la misma etiopatogenia que la FPI, y por tanto responder al tratamiento de forma similar, un ensayo clínico reciente ha demostrado que el tratamiento con nintedanib reduce la tasa anual de deterioro de la función pulmonar en una población de pacientes con enfermedad fibrosante progresiva tanto con patrón tipo NIU como sin él.³⁹

Progresión en Fibrosis Pulmonar Idiopática:

perspectiva clínica y radiológica

En este contexto resulta interesante aclarar qué se considera una enfermedad fibrosante pulmonar, cómo se establece la progresión por imagen y cómo se puede cuantificar.

Diagnóstico radiológico de enfermedad fibrosante pulmonar

La presencia de lo que se conoce como anomalías intersticiales pulmonares, refiriéndose a cambios radiológicos (reticulación, nodularidad centrilobulillar, vidrio deslustrado, etc.) que afectan en más de un 5% a las zonas no declives del pulmón, es un hallazgo relativamente frecuente, sobre todo a edades avanzadas.⁴⁰ Se presume que en un porcentaje de casos estas alteraciones pueden corresponder a fibrosis temprana, sin embargo, esto no siempre es así y el límite para establecer el diagnóstico puede no estar claro. Se acepta que para el diagnóstico de una enfermedad fibrosante por TCAR se requiere la identificación de reticulación y bronquiectasias por tracción, con o sin panalización, y que estas alteraciones afecten a una porción significativa del pulmón. La proporción de pulmón afectado por estas alteraciones en el ensayo clínico INBUILD se fijó en al menos un 10% del pulmón⁴¹, entendida como una cuantificación visual, ya que no se menciona otro criterio.

La presencia en una zona del pulmón de fibrosis con bronquiectasias por tracción y panalización se correlaciona altamente con el diagnóstico histológico de NIU, aunque ello no necesariamente implica un diagnóstico de FPI, ya que otras enfermedades

fibrosantes pueden presentar estos hallazgos, a veces con una distribución diferente o acompañados de otros hallazgos.³⁸

Por otro lado, la FPI en un porcentaje significativo no se presenta con el patrón radiológico característico de NIU. La sociedad Fleischner, en un documento sobre criterios diagnósticos de FPI, reconoce que en un porcentaje de pacientes con enfermedad fibrosante progresiva con algunas características no concluyentes de FPI, en un contexto clínico adecuado, se podría establecer un diagnóstico provisional de FPI en ausencia de biopsia.⁴² En un estudio, un porcentaje elevado de profesionales instaurarían tratamiento a pacientes con un diagnóstico provisional de FPI hecho en esas condiciones.⁴³

Definición de progresión radiológica de la fibrosis

Una de las novedades en el diagnóstico de la enfermedad intersticial es, por tanto, la inclusión del concepto de enfermedad intersticial fibrosante progresiva.^{37,39,42}

Aunque hay criterios clínicos y funcionales para establecer esta progresión, no hay duda de que la valoración radiológica por TCAR puede ser de ayuda.⁴⁴

No existe ninguna definición concreta de lo que se entiende por progresión de la fibrosis ni existe una metodología aceptada universalmente. Aunque diferentes ensayos clínicos incluyen la valoración por imagen de una forma u otra entre sus objetivos secundarios.⁴⁴ En el ensayo clínico referido anteriormente sobre el tratamiento de enfermedad fibrosante progresiva con nintedanib, se consideró como criterio radiológico de progresión “un aumento en la extensión de los cambios fibróticos” sin otras especificaciones.³⁹ Este criterio radiológico junto con cambios funcionales (disminución de la CVF entre 5 y 10%) o clínicos (empeoramiento de los síntomas respiratorios) es suficiente para definir la enfermedad fibrosante como progresiva.

En la práctica clínica habitual, la mayoría de los centros emplean un criterio visual, mediante la comparación directa de las imágenes de dos estudios y considerando, por un lado, la extensión de la enfermedad a lo largo del pulmón, y por otro, aspectos cualitativos que sugieren progresión, como la aparición de bronquiectasias por tracción o de panalización en áreas donde previamente existía solo reticulación. En un estudio, la progresión de la panalización cuantificada visualmente fue un predictor independiente de mortalidad en una serie de pacientes con enfermedad fibrosante.⁴⁵

Como se verá en el siguiente punto, la cuantificación de la enfermedad puede jugar un papel en la

determinación de la progresión. Recientemente, el empleo de un sistema de análisis cuantitativo de la imagen de TCAR en pacientes con FPI ha permitido predecir la progresión de forma más precoz que la valoración visual. Dicha valoración cuantitativa, a los 6 meses, se correlacionó de forma significativa con la mediana del tiempo libre de progresión funcional.⁴⁶

La cuantificación radiológica predeciría de forma más precoz la progresión funcional.

Métodos de cuantificación radiológica de la fibrosis

Existen diferentes métodos de cuantificación visual de la fibrosis que en términos generales tienen en cuenta el porcentaje de pulmón afectado por los diferentes cambios radiológicos que traducen fibrosis (reticulación, bronquiectasias por tracción y panal). Estos sistemas de cuantificación han demostrado su utilidad para la graduación y seguimiento⁴⁴, y en algunos casos se comportan como mejores predictores de mortalidad que otros parámetros cuantitativos⁴⁷, siendo útiles en las instituciones que los usan y para la realización de estudios. A pesar de ello, están poco estandarizados y ninguno está aceptado de forma generalizada debido a su naturaleza subjetiva y la variabilidad intraindividual.^{44,48}

Progresión en Fibrosis Pulmonar Idiopática:

perspectiva clínica y radiológica

En la era de la inteligencia artificial no existen dudas de que las herramientas informáticas serán clave en el futuro para cuantificar la enfermedad intersticial, controlar su evolución e incluso para ayudar a su diagnóstico.⁴⁹ La mayoría de los ensayos clínicos de valoración del tratamiento de las enfermedades fibrosantes tienen entre sus objetivos secundarios la valoración del papel de la cuantificación de la fibrosis por imagen en el manejo de la enfermedad.⁴⁴ Está fuera del objetivo de esta revisión el análisis de las diferentes herramientas de cuantificación de la extensión y severidad de la enfermedad intersticial. No obstante, se debe mencionar que existen múltiples

modalidades que funcionan mediante el análisis informático de diferentes aspectos de la imagen. Su papel como criterio objetivo y cuantificable de la enfermedad las convierte en potenciales biomarcadores de la enfermedad y, por tanto, probablemente sean en el futuro herramientas indispensables para el seguimiento, tanto para establecer la progresión como por su valor pronóstico.⁴⁸ Hay que tener en cuenta que, a pesar de su teórica objetividad y reproducibilidad, existen todavía importantes limitaciones por la multiplicidad de técnicas y la falta de estandarización que impiden la generalización de su uso en el momento actual.

Conclusión

- La valoración radiológica de la progresión de la enfermedad intersticial tiene en la actualidad un papel importante en la definición de las enfermedades fibrosantes progresivas.
- El método más empleado en la práctica clínica es la comparación visual directa de la extensión y características de la fibrosis en el TCAR, entendiendo como fibrosis la reticulación asociada a bronquiectasias por tracción y/o panalización.
- Son numerosos los estudios que evalúan el empleo de utilidades informáticas para el análisis de las imágenes de TCAR de la enfermedad intersticial y su progresión.
- De manera que, probablemente, se conviertan en una herramienta necesaria y rutinaria para la evaluación inicial y seguimiento de la fibrosis, así como con un papel pronóstico relevante en combinación con otros parámetros clínicos y funcionales.



Referencias bibliográficas

1. Raghu G *et al.* Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.
2. Hyldgaard C *et al.* How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med.* 2014;108(4):647-653.
3. Ancochea J *et al.* Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch. Bronconeumol.* 2013;49(8):343-53.
4. Ley B *et al.* Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-440.
5. Collard HR *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265-275.
6. Reichmann WM *et al.* Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1):167.
7. Kolb M *et al.* Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017;72(4):340-346.
8. Doubková 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):1526-1535.
9. Gaspole IN *et al.* Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the Australian IPF Registry. *Respirology.* 2017;22(5):950-956.
10. Jo HE *et al.* Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):19.
11. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1701209.
12. Karimi-Shah BA *et al.* Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1189-1191.

Progresión en Fibrosis Pulmonar Idiopática:

perspectiva clínica y radiológica

13. Schmidt SL *et al.* Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest*. 2014;145(3):579-585.
14. du Bois RM *et al.* Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(4):459-466.
15. Sharp C *et al.* A comparison of published multidimensional indices to predict outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017;3(1):0096-2016.
16. Zappala CJ *et al.* Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):830-836.
17. du Bois RM *et al.* 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1421-1429.
18. Flaherty KR *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):803-809.
19. Vainshelboim B *et al.* Physical activity and exertional desaturation are associated with mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med*. 2016;5(8):73.
20. Hook JL *et al.* Titrated oxygen requirement and prognostication in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39(2):359-365.
21. Ryerson CJ *et al.* Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(6):969-975.
22. Nishiyama O *et al.* A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1067-1072.
23. U.S Food and Drug Administration. The voice of the patient, 2015. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM440829.pdf>. Último acceso el 23 de abril de 2018.
24. Kreuter M *et al.* Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res*. 2017;18(1):139.
25. Peljto AL *et al.* Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013;309(21):2232-2239.
26. Maher TM *et al.* An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicenter PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):946-955.
27. Salisbury ML *et al.* Microbiome in interstitial lung disease: from pathogenesis to treatment target. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):404-410.
28. O'Dwyer DN *et al.* Lung Microbiota Contribute to Pulmonary Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1127-1138.
29. Noble PW *et al.* Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769.
30. Richeldi L *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082.
31. Richeldi L *et al.* Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2018;73(6):581-583.
32. King TE Jr *et al.* ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092.
33. Costabel U *et al.* Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:178-185.
34. Maher TM *et al.* 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):771-779.
35. Valenzuela C *et al.* Ongoing challenges in pulmonary fibrosis and insights from the nintedanib clinical programme. *Respir Res*. 2020;21(1):7.
36. Wuyts WA *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease. *Respiration*. 2020;99(1):73-82.
37. Cottin V *et al.* Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180076.
38. Walsh SLF *et al.* Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150): 180073.
39. Flaherty KR *et al.* Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727.
40. Hatabu H *et al.* Interstitial Lung Abnormality: Recognition and Perspectives. *Radiology*. 2019;291(1):1-3.
41. Flaherty KR *et al.* Design of the PF-ILD trial: a double-blind,

Progresión en Fibrosis Pulmonar Idiopática:

perspectiva clínica y radiológica

- randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4(1):e000212.
42. 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):138-153.
43. Walsh SLF *et al.* Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):1146-1153.
44. Hansell DM *et al.* CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):483-496.
45. Hwang JH *et al.* Longitudinal follow-up of fibrosing interstitial pneumonia: relationship between physiologic testing, computed tomography changes, and survival rate. *J Thorac Imaging.* 2011;26(3):209-217.
46. Kim GHJ *et al.* Prediction of idiopathic pulmonary fibrosis progression using early quantitative changes on CT imaging for a short term of clinical 18-24-month follow-ups. *Eur Radiol.* 2020;30(2):726-734.
47. Best AC *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology.* 2008;246(3):935-940.
48. Walsh SLF. Imaging biomarkers and staging in IPF. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(5):445-452.
49. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):837-845.



Boehringer
Ingelheim

