

Análisis crítico de la definición de fibrosis pulmonar progresiva

Critical Analysis of the Definition of Progressive Pulmonary Fibrosis

Szwarstein, Pablo¹; Sívori, Martín¹; Arce, Santiago C.²; Toibaro, Javier³

Recibido: 03/08/2023
Aceptado: 27/12/2023

Correspondencia
Pablo Szwarstein: E-mail:
pszwarstein74@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo de más de doscientas enfermedades, muchas de ellas enfermedades raras. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es el prototipo de intersticiopatía progresiva fibrosante.¹ Entre ellas, un subgrupo presenta evolución progresiva, empeoramiento de los síntomas respiratorios, disminución de la función pulmonar, resistencia al tratamiento inmunomodulador y mortalidad temprana, similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).^{2, 3} Se propuso a este fenotipo como progresivo fibrosante de las enfermedades intersticiales (FPP) y que engloba diferentes entidades clínicas, pero con evolución clínica, radiológica y funcional similares.¹ Diferentes autores plantearon la necesidad de un diagnóstico y terapéutica temprana de dichas entidades para intentar alterar la historia natural de este fenotipo progresivo.¹

En mayo de 2022, la American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS), la Sociedad Japonesa Respiratoria (JRS) y la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) emitieron una guía de actualización de la FPI, en la que propusieron definiciones para la FPP.¹ Se plantearon criterios clínicos, imagenológicos y funcionales para definir la FPP, llamadas inicialmente “intersticiopatías con fenotipo fibrosante progresivo”.¹

Por otra parte, varios expertos han expresado sus opiniones acerca de los criterios usados y diversos estudios han utilizado criterios de enrolamiento diferentes.²⁻²¹ Se ha intentado validarlos en cohortes retrospectivas y prospectivas, y bases de datos de pacientes; se encontraron aspectos inicialmente no considerados, que expresaban sus críticas a los criterios usados.²²⁻²⁷

El objetivo de este manuscrito es analizar críticamente las definiciones diferentes de FPP y fundamentar las críticas con evidencia científica publicada, poniendo énfasis en los criterios clínicos, funcionales e imagenológicos usados.

¹ Centro Universitario de Neumonología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Unidad de Neumotisiología, Hospital Gral. de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.

² Laboratorio de Función Pulmonar, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

³ División B de Clínica Médica, Hospital Gral. de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.

¿CUÁL HA SIDO LA DEFINICIÓN DE FPP USADA?

El término FPP fue inicialmente propuesto para diversas EPID asociadas a enfermedad de tejido conectivo (ETC), neumonitis por hipersensibilidad crónica fibrosante (NHS), neumonía intersticial idiopática no específica (NSIP), neumonía intersticial idiopática inclasificable (IIP), EPID relacionadas con enfermedades ocupacionales o sarcoidosis, que cumplieran criterios diagnósticos clínicos, funcionales y tomográficos por un lapso de veinticuatro meses.⁴⁻⁶

La mencionada guía ATS/ERS/JRS/ALAT redujo la definición de empeoramiento temporal de veinticuatro a doce meses, por lo que se deben cumplir dos de los tres criterios propuestos, sin otra explicación de la causa del deterioro:¹

- a) Clínicos: Empeoramiento de síntomas.
- b) Funcionales: Disminución en valores absolutos de la FVC igual o mayor del 5% del predictivo, o igual o mayor del 10% en valores absolutos para DLCO (corregida por hemoglobina) del predictivo.
- c) Imagenológico: Se establecen criterios más claros para determinar el empeoramiento de la fibrosis por tomografía computarizada de alta resolución de tórax (HRCT) (*ver más adelante*).

La consecuencia de este estado de situación es que se ha vuelto muy difícil comparar diferentes estudios de cohortes en sus características clínicas y en las variables evolutivas de impacto clínico, funcional y tomográfico, más allá de que las intervenciones terapéuticas con diferentes drogas antifibróticas en estudios clínicos no precisamente usaron criterios similares de inclusión.^{4, 12-14, 22-27}

A continuación, se analizarán críticamente, con más detalle, los criterios de definición para FPP utilizados.

A. Criterios clínicos

El trabajo original de Vincent Cottin consideraba “deterioro clínico” al empeoramiento de los síntomas como tos, disnea, capacidad de ejercicio medida por prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) con un valor clínicamente significativo de caída de cincuenta metros, y de calidad de vida medida por el cuestionario de St. George (sin mencionar valor clínicamente significativo de deterioro).⁶ También debían ser considerados signos del examen clínico como rales *velcro* y descenso de la oximetría de

pulso.⁶ Se definió como “progresión” a la falla respiratoria aguda, con estos signos y síntomas, sin otra causa que los explique, en un período de evaluación de veinticuatro meses.⁶

A través del tiempo de discusión de estos conceptos, desde el 2018 hasta la actualidad, se le ha dado poca importancia al criterio clínico de FPP, en detrimento del criterio funcional e imagenológico. Sin embargo, se debe dar importancia a este criterio como parte de la definición de FPP y recordar que deben estar presentes dos de los tres criterios.⁶

El término “fenotipo fibrosante” utilizado en algunas publicaciones no sería apropiado por definición. Los fenotipos son la expresión de un genotipo, y esto implicaría que las diversas condiciones que cursan con empeoramiento progresivo comparten un mismo sustrato genético. Y esto no ha sido demostrado hasta el momento.¹

La FPP engloba entidades clínicamente distintas, pero que tienen un comportamiento y pronóstico similar, aunque no igual. Por eso es importante intentar distinguir estas entidades para identificar aquellas en las que hay que actuar más precozmente.^{8,9}

Dentro de la FPP, se destacan las EPID asociadas a ETC, NSIP, IIP, NHS, relacionadas con enfermedades ocupacionales, sarcoidosis.^{8,9} Las tres últimas progresan a pesar del tratamiento de la entidad específica instaurada (inmunosupresión y alejamiento del antígeno).^{8,9}

Se ha agregado luego de la pandemia de la COVID-19 un potencial nuevo subgrupo de pacientes, con secuela fibrótica y progresión, que están siendo estudiados.^{8, 28}

Entre el 18% y el 32% de los pacientes con intersticiopatías no-FPI progresan en el seguimiento a 60-80 meses luego del diagnóstico.⁹ El mayor riesgo de progresión está en las NHS y las ETC en comparación con otras enfermedades.⁹ Estos pacientes deben ser referidos en forma temprana a programas de trasplante especialmente cuando se trata de pacientes jóvenes. Por ello, es importante establecer un diagnóstico etiológico lo antes posible para ajustar adecuadamente el tratamiento.⁹

Aquí es interesante mencionar el término de expertos “agrupadores” y “separadores” que se discutió en la FPI. Muchos autores consideraban importante agrupar a la FPI con las enfermedades fibrosantes progresivas para simplificar en cuanto a presentación y comportamiento similar (“agrupadores”).^{5, 16} Sin embargo otros marcaban

la necesidad de separar estas entidades y estudiar detalladamente las diferencias genéticas y fisiopatológicas para individualizar entidades y realizar tratamientos dirigidos (por ejemplo, diferenciar la FPI de las ETC y NHS) (“separadores”).^{5, 16, 29}

Las Guías ATS/ERS/JPS/ALAT de 2022 no consideran si el agravamiento de los síntomas es evaluado por un solo observador o varios, ni tampoco mencionan las comorbilidades asociadas.¹ Pero destacan que el empeoramiento debe darse a lo largo de un año y sin una causa subyacente que lo explique. No se menciona claramente cómo se mide el empeoramiento clínico, aunque establecen las diferencias clínicamente significativas para las escalas de disnea y tos que están validadas para este grupo de enfermedades.¹

Finalmente, el Consenso Europeo estipula que es necesario diferenciar la FPP al inicio de la evaluación del paciente con síntomas que empeoran e imágenes típicas, de aquellos que progresan a pesar del tratamiento inmunosupresor.²

Por todas estas razones, creemos que hace falta consensuar mejor a través de estudios aleatorizados el eslabón clínico de la definición de FPP y establecer acuerdos para determinar si existen predictores clínicos de progresión en el grupo heterogéneo de enfermedades que constituyen la definición de la FPP. Es importante un abordaje clínico multidisciplinario en la FPP para poder realizar adecuados diagnósticos diferenciales, de las interurrencias de las patologías que engloban a la FPP, antes de definir la progresión clínica de la misma (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, infecciones pulmonares, exacerbaciones, etcétera).

La Tabla 1 resume los problemas que se presentan en relación con el establecimiento de criterios clínicos.¹⁵

B. Criterios funcionales

La definición inicial de Cottin fue evaluar la progresión por veinticuatro meses y desde el

punto de vista funcional definirla por uno de dos criterios:⁶

1. Disminución relativa de la FVC igual o mayor del 10%, o disminución relativa de la FVC entre el 5%-10% asociada a deterioro clínico o tomográfico.
 2. Disminución relativa de la DLCO mayor del 15%.
- Pero otras definiciones han sido usadas en diversos estudios clínicos de la FPP (Tabla 2).^{4, 6, 12.}

B.1. Declinación de la FVC

La fuerza necesaria, tanto inspiratoria como espiratoria, para lograr una maniobra de capacidad vital es relativamente baja. Es necesaria la acumulación de suficiente cantidad de tejido fibroso que produzca una disminución de la distensibilidad pulmonar significativa para que la capacidad vital (VC) empiece a disminuir. Sin embargo, esto es suficiente para obliterar capilares pulmonares y ocasionar hipoxemia. Es en este contexto, que las imágenes o el deterioro del intercambio gaseoso se manifiestan antes que el descenso de la VC y son los estudios de elección para la detección temprana, aunque ambos métodos han tenido problemas en cuanto a la estandarización.³⁰

Por el contrario, la espirometría es un estudio altamente estandarizado, con una amplia disponibilidad y de muy bajo costo. Sin embargo, como hemos visto, el descenso de la FVC es un fenómeno asociado, pero no la causa fisiopatológica de la insuficiencia respiratoria inicial.

El otro problema radica en la dispersión en el uso de ecuaciones de predicción entre diversos centros e, incluso, dentro de un mismo centro.³¹ Tanto la falta de rigor en la ejecución de las pruebas, como la diversidad en la ecuación de predicción traen problemas cuando se desea valorar la evolución funcional sobre la base del porcentaje del predicho. Por eso sería recomendable usar la misma tabla de valores predictivos a lo largo del seguimiento de cada paciente³¹. El uso de un valor absoluto de la FVC evitaría depender de la ecuación de predicción

TABLA 1. Problemas en la definición de criterios clínicos

1. Aumento de prevalencia de diagnóstico de enfermedad intersticial y FPP
2. Necesidad de terminología no ambigua para categorizar la progresión a pesar del tratamiento
3. Necesidad de estratificación de riesgo para la progresión
4. Uso restringido y en algunas regiones mayor facilidad en el acceso a antifibróticos
5. Necesidad de procedimientos alternativos a la biopsia quirúrgica para diagnóstico inicial
6. Edad avanzada de los pacientes y múltiples comorbilidades
7. Obsesividad de la evaluación para descartar las interurrencias

TABLA 2. Criterios de FPP según diferentes estudios

	ATS/ERS/JRS/ALAT	INBUILD ⁴	RELIEF ¹²	COTTIN ⁶
Año	2022	2019	2020	2018
Definición	Dos criterios en el último año sin otra explicación	Al menos un criterio últimos 2 años a pesar del tratamiento estándar (no nintedanib/ pirfenidona)	Cualquier criterio en los 6-24 meses previos, declinación anualizada FVC \geq 5% absoluta del predicho	Cualquier criterio dentro de período de 24 meses
Clínico	Deterioro síntomas clínicos	Empeoramiento síntomas clínicos		Empeoramiento síntomas
Funcional	Deterioro FVC \geq 5% absolutos del predictivo, o \geq DLCO 10% absolutos del predicho corregido por Hb)	Declinación FVC \geq 10% relativa del predictivo Declinación FVC 5%-10% relativa del predicho y empeoramiento síntomas clínicos o incremento signos HRCT	Declinación anualizada FVC \geq 5% absoluta del predicho	Declinación FVC \geq 10% relativa 2. Declinación DLCO \geq 15% relativa
Imagenológico	Progresión de al menos un signo HRCT*	Incremento signos HRCT		Empeoramiento signos HRCT y declinación 5%-10% relativa

*incremento de gravedad y extensión de las bronquiectasias por tracción o bronquioloectasias; incremento o aparición de nuevo "panal de abejas"; nuevo "vidrio esmerilado" con bronquiectasias por tracción; nuevas reticulaciones finas; mayor extensión o irregularidad de las reticulaciones; mayor pérdida de volumen pulmonar.

seleccionada, pero haría más difícil la detección del deterioro en pacientes antropométricamente pequeños (sexo femenino, talla baja, ancianos o sus combinaciones), posiblemente soslayando muchos casos. Por el contrario, la declinación de valores absolutos sería más fácil de observar en sujetos antropométricamente grandes (sexo masculino, talla alta, jóvenes, etc.), haciéndolos susceptibles de sobreprescripción.

Dentro de las EPID, pueden observarse diferentes velocidades de progresión.^{1, 10, 11} Pero también se han descrito dentro de las patologías englobadas en la definición de la FPP.³² Es posible que aquellas más lentas se vean expuestas a una mayor tasa de eventos adversos por el tratamiento que exceda sus beneficios. De manera que la velocidad de progresión debería ser un marcador universal, independientemente del descenso total de la FVC. Por supuesto, para ser significativa, debería exceder no solo la variabilidad del método, sino también la declinación natural con la edad (20-30 mL/año). Es decir, el deterioro entre dos mediciones debe ser superior a 150 mL más 30 mL por cada año comprendido dentro del intervalo entre ambas mediciones. Por ejemplo, si un paciente tiene un intervalo de tres años entre

mediciones, debería haber un descenso mayor de 240 mL ($150 + 30 \times 3$) para atribuirlo a la propia enfermedad.

La última recomendación de interpretación de espirometría considera como significativo un cambio posbroncodilatadores con una diferencia $\geq 10\%$ de la variable en estudio.³³ Esto difiere de lo recomendado en previas ediciones, justamente por lo expuesto. Aun en ausencia todavía de estudios longitudinales, la lógica y la bioestadística indicarían que este abordaje debería ser el más razonable, aunado al uso de umbrales de decisión y gravedad. Por ejemplo, «si la FVC es menor que cierto valor, entonces es conveniente instaurar tratamiento, aun en ausencia de síntomas», esto basado en estudios que hayan demostrado un incremento sensible de la mortalidad o un deterioro de la calidad de vida a partir de dicho umbral.

Otro párrafo aparte merece la nomenclatura. El uso del porcentaje del valor teórico ha demostrado estar sujeto a sesgos, sobre todo en pacientes añosos (justamente los más afectados por las patologías intersticiales). El uso de *z-scores* debería imponerse también en este campo para la toma de decisiones. Un reanálisis de estudios ya realizados,

en el que se utilicen *z-scores* en lugar del porcentaje del valor teórico sería conveniente, al tiempo que futuros estudios que exploren este tema deberían ya incluirlo.

A pesar de estos sesgos que podrían influir en el análisis de progresión funcional por FVC, es la variable más usada en los estudios clínicos de seguimiento de las EPID, porque está asociado a pronóstico.^{9, 27, 28} El Comité Redactor de las Guías ATS/ERS/JRS/ALAT ha elegido el cambio en valores absolutos de la FVC > 5% en un año como criterio de progresión funcional de la FPP, habiéndolo extrapolado de la evidencia acumulada de la FPI debido a su poder predictor sobre la mortalidad.¹ Sin embargo, algunos estudios clínicos han usado cambios relativos de la FVC.^{34, 35} Hay que tener precaución sobre la definición del cambio de uso de valores absolutos vs. relativos de FVC. El considerar los cambios en valores absolutos restringe la definición de progresión en la nueva definición de la FPP.¹

Se puede calcular sobre la base de los mL de FVC o el porcentaje del predictivo de FVC.

Por ejemplo: paciente con artritis reumatoide y EPID (HRCT patrón UIP), que ha comenzado seguimiento funcional con FVC = 70 % del predictivo y al año tiene FVC = 64 % del predictivo.

- Por criterio de declinación absoluta (>5%) de las actuales guías: 1 inicial 70 %-64 % = 6 %. Por lo tanto, declinó para ser considerado criterio funcional para FPP.
- Por el anterior criterio de declinación relativa (>10%). Para este ejemplo debería tener al año FVC < 63 % como umbral de corte de progresión. Se obtiene de calcular el 10 % del 70 % (es el 7 %). Entonces el valor que debería definirse como «progresión» sería: 70 % - 7 % = 63 %. Por lo tanto, es claro que considerar el anterior criterio de declinación “relativo” para definir la progresión funcional era menos restrictivo.

Los distintos estudios clínicos con antifibróticos han usado definiciones diferentes de los criterios usados de progresión funcional.^{4, 12-15}

Además, no está definida para este modo de progresión la diferencia mínima clínicamente significativa (DMCS) para FVC en cada una de las EPID, lo que recuerda que todos estos puntos de corte de progresión son extrapolaciones tomadas de la FPI para estas otras EPID que progresan.

La progresión natural de la EPID lleva a la hipoxemia (insuficiencia respiratoria tipo I) por disminución del área disponible para la hematosis,

causada por la obliteración progresiva del lecho vascular pulmonar dentro del tejido fibrosado. La presencia adicional de hipercapnia (insuficiencia respiratoria tipo II) es un fenómeno que se observa en los estadios terminales del cuadro. Esta se produce no solo por disminución del tamaño pulmonar, sino por el incremento de la elasticidad del parénquima, que determina una mayor presión transpulmonar necesaria para movilizar volumen corriente.^{36, 37} Lo expuesto explica por qué el uso de oxígeno en dosis crecientes es el tratamiento final en esta entidad y también por qué han fracasado la mayor parte de los intentos por ventilar de manera invasiva o no invasiva a estos pacientes.³⁸⁻⁴⁰

De manera que la medición del intercambio gaseoso, debería ser, desde el punto de vista fisiopatológico, el objetivo para el seguimiento en estos pacientes.

B.2 Declinación de DLCO

A pesar de que la DLCO (corregida por hemoglobina) ha demostrado ser un fuerte predictor en diversas EPID, no ha sido usada como objetivo primario o secundario en el desarrollo de estudios clínicos.^{57, 58} Varios factores han contribuido: menor disponibilidad de centros que la realicen, variabilidad de las mediciones intrapaciente, mayor operador-dependencia de errores en la técnica, diversas técnicas de medición, variabilidad entre las tablas de valores predictivos y la falta de evidencia para ser usado como predictor de evolución.^{41, 42} La ausencia de la corrección por hemoglobina es uno de los hallazgos más frecuentes entre los errores de informe de la DLCO.

La decisión de introducir este criterio, a pesar de ser menos específico que la FVC o HRCT, y con estas consideraciones técnicas, incluyó, además, descartar otras causas de empeoramiento de la DLCO, como podría ser la enfermedad vascular pulmonar, antes de adjudicarlo a progresión de la EPID. Por ello, entre otros, deberían solicitarse estudios, como la HRCT o ecocardiograma Doppler.

La mayor especificidad en la justificación de la progresión podrá estar dada por la caída simultánea significativa de la FVC o la progresión en la HRCT. Sin embargo, el valor dado por la guía de la ATS/ERS/JRS/ALAT es que la declinación en valores absolutos, con un umbral prefijado para la DLCO mayor que la FVC (>10%) solo, ya de por sí junto con un criterio clínico o tomográfico, puede

dar la definición de progresión, esto es, en un pie de igualdad a la caída de la FVC.¹

También aquí las guías de la ATS/ERS/JRS/ALAT definen el cambio para definir progresión en valor absoluto y no relativo.¹

Por ejemplo: un paciente con sarcoidosis y criterios tomográficos de FPP, que parte con el 60% del valor predictivo de DLCO en la visita inicial podría ser determinado como progresión:

- Por criterio de declinación absoluta: Si la DLCO al año es el 50% o menos ($60\% - 50\% =$ caída de 10 puntos) de valor absoluto.
- Por criterio de declinación relativa (umbral $>10\%$): 6% de caída (10% del 60%) sería el valor que usar como umbral de declinación, por lo que un valor del 54% o menor ($60\% - 6\% = 54\%$) hubiese calificado de progresión.

Nuevamente se observa cómo usar valores absolutos restringe el criterio de definición de progresión.

Además, no está definido para este modo de progresión la DMCS para la DLCO en cada una de las EPID; recuérdese que todos estos puntos de corte de progresión son extrapolaciones tomadas de la FPI para estas otras EPID que progresan.

No obstante las dificultades mencionadas previamente, esta variable se ha utilizado en los estudios clínicos, como la medida absoluta de DLCO sin corrección por la ventilación alveolar (VA), lo cual podría aumentar la colinealidad con la FVC (*ver más adelante*) y ser menos precisas las conclusiones en esos estudios. Una opción podría ser usar la KCO (DLCO/VA) en los casos en que la ventilación alveolar (VA) esté disminuida.

Debido a la variabilidad del método, sería deseable tomar como marcador de progresión un valor mayor de cambio en comparación al de la FVC, ya que es un estudio con menor precisión.

Finalmente, la variabilidad metodológica ha sido tema de debate por largos años. Varios trabajos han demostrado las diferencias entre centros en los resultados, particularmente para DLCO, al punto que las recomendaciones de 2005 ya indicaban que las mediciones seriadas deberían ser efectuadas en un mismo centro (incluso en un mismo equipo) para evitar errores en la toma de decisiones.⁴³ Esta variabilidad ha sido la que impulsó el uso generalizado de la FVC en los estudios clínicos de FPI, ya que dicha falta de precisión implica la necesidad de controles de calidad más costosos, y un reclutamiento más grande con mayores costos y tiempos.^{44, 45}

B.3 Declinación en la prueba de caminata de 6 minutos

Inicialmente se propuso a la PC6M como uno de los criterios para definir el deterioro clínico (descenso de más de cincuenta metros del predicho).⁶ Esto no debería sorprender, ya que múltiples estudios han demostrado correlación entre la distancia caminada en 6 minutos (6MWD) y el estatus clínico, independientemente de la patología.⁴⁶⁻⁴⁹ Un descenso en la distancia caminada en 6 minutos puede deberse al avance de la enfermedad, pero también al agregado o progresión de hipertensión pulmonar, de insuficiencia cardíaca, de descondicionamiento con pérdida de masa muscular o la propia motivación del paciente. Todas ellas son condiciones asociadas en enfermedades crónicas progresivas.⁵³ De manera que la PC6M puede ser un índice clínico, pero difícilmente pueda indicar la oportunidad de utilizar un tratamiento anti-fibrótico.

Dado que el deterioro del intercambio gaseoso es un marcador cardinal de estas patologías, y que la SpO₂ basal o en ejercicio se ve afectada, su seguimiento ha sido postulado.⁵³ Pero el uso de SpO₂ en cualquiera de sus variables (basal, final, nadir, delta, etc.) tiene como principal limitación su poca sensibilidad para cambios tempranos de la enfermedad, que son manifiestos solo con el avance hacia una gravedad marcada.⁵³ Algunos estudios han postulado el descenso de la saturación de oxígeno (SpO₂) durante la PC6M, y esto ha sido utilizado como parámetro de seguimiento.⁵⁰ Pero existen diversos problemas que limitan su utilidad y confiabilidad. Por un lado, la importante diversidad en la calidad de los oxímetros. Esto depende no solo de la calidad del sensor, sino también del algoritmo de lectura y promediación. En un mismo instante y paciente, dos oxímetros pueden alcanzar diferencias de hasta siete puntos porcentuales en sus mediciones. Otro factor es que, por la morfología de la curva de disociación de la hemoglobina, el intercambio gaseoso puede disminuir hasta un 30% antes de que eso se traduzca en desaturación significativa.⁵¹ En este contexto, es más sensato medir la PaO₂ en reposo o la DLCO. El problema es que la primera es relativamente invasiva y está sujeta a sesgos por problemas preanalíticos (oxigenación de la muestra, retraso en el procesamiento, mezcla con sangre venosa).⁵² En tanto, la DLCO ha demostrado ser un estudio confiable y reproducible

en estudios controlados y en las guías, pero su confiabilidad es relativa cuando se comparan los resultados de diferentes centros. Por este motivo, varios estudios clínicos han intentado prescindir de ella en un intento de simplificar la detección, ampliar el reclutamiento de centros de investigación y disminuir costos.

De manera que, al igual que la PC6M, la SpO₂ puede ser de gran utilidad clínica, pero de escasa resolución para establecer decisiones por sí misma.

B.4. Puntos finales compuestos

Los puntos finales compuestos podrían ser una alternativa válida por explorar en futuros estudios en la FPP, cuyo objetivo principal fueran los eventos, ya que las enfermedades involucradas producen daño en diversas formas.⁵⁴ Los resultados podrían representar los efectos globales del tratamiento y, en algunos casos, podría disminuir el tamaño de muestra necesario para alcanzar el número de eventos deseados. Sin embargo, los componentes del punto final deberían cumplir con algunas características. Cada uno de los eventos que componen el punto final deben tener un peso similar (si existe un evento en mayor proporción que otros podría tener una interpretación errónea) y si existe colinealidad debe ser mínima.⁵⁴ La colinealidad se produce cuando existe relación entre las variables medidas (en modelos de regresión representan un problema importante). En este caso, si los puntos finales están relacionados se corre el riesgo de valorar el mismo parámetro de dos maneras diferentes y podría forzar resultados que no son los adecuados.⁵⁴ Los componentes podrían vincular diferentes factores fisiológicos y mostrar diferentes dominios de la enfermedad, por

ejemplo, los cambios en FVC y 6MWD. El primero refleja fundamentalmente el progreso de la fibrosis y el segundo los cambios en diversos componentes (pulmonar, vasculatura pulmonar, musculatura esquelética, cardiovascular, etc.). Las dos mediciones podrían empeorar en forma independiente, aunque por la relación entre las dos pruebas puede existir un mínimo de colinealidad. En cambio, entre la FVC y DLCO, la colinealidad es más marcada ya que representan eventos similares en el desarrollo de la enfermedad intersticial.

Por todo ello, se establecen así importantes problemas a la hora de valorar el deterioro funcional y que deberemos tener en cuenta (Tabla 3).

B.5 Generalidades

Otros factores por considerar de la declinación funcional en la vida real

La vida real no es un estudio clínico y deben tenerse en cuenta otros factores. En nuestro país hay diferencias de funcionamiento acreditadas entre laboratorios pulmonares y los pacientes al consultorio, no pocas veces, suelen traer pruebas en el tiempo de diferentes lugares, y nosotros deberíamos definir si hubo progresión o no.⁵⁶

- Acreditación de centro: Operador capacitado, estándares de bioseguridad, equipos validados, calibración diaria.
- Uso de los mismos predictivos a lo largo del seguimiento en cada paciente.
- Diferencias en las tablas de valores predictivos para los indicadores de función pulmonar en cuestión (hasta el 10% en FVC).^{43, 56, 57}

Interesantes estudios retrospectivos y prospectivos no consideran, ni en la metodología, ni en el análisis y discusión, estos diferentes factores

TABLA 3. Problemas en la definición de criterios funcionales

<ol style="list-style-type: none"> 1. Variabilidad interlaboratorios pulmonares (entrenamiento técnico y calidad de maniobras, calibración, métodos de medición diversos) 2. Uso de diferentes tablas de valores predictivos 3. Diferente caída de la FVC entre cada patología incluidas en FPP e, incluso, dentro de la misma patología 4. Comportamiento de la FVC diferente en estudios fase III y de vida real 5. No hay definición de DMCS para la FVC y DLCO en las patologías incluidas en FPP 6. Fenómeno de regresión a la media 7. Dificultad de la maniobra de DLCO 8. Interpretación del deterioro de la DLCO 9. Frecuente falta de corrección por hemoglobina de la DLCO 10. PC6M: Poca validación en estudios clínicos de FPP 11. PC6M: Deterioro del metraje caminado multicausal 12. Caída de la saturación arterial de oxígeno en PC6M: variabilidad en la exactitud de medición entre equipos de oxímetros, de algoritmos y promediación interequipos

PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos.

importantísimos que de por sí solos explicarían diferencias en los indicadores entre los diferentes centros participantes.^{22, 23, 26}

Dados los escasos estudios prospectivos y la heterogeneidad de la población incluida, probablemente sea muy prematuro todavía establecer los valores de función pulmonar sugeridos por las guías como definitivos.

Nuestra sugerencia es que las pruebas de función pulmonar sean realizadas, en centros debidamente acreditados, que cumplan con los estándares de calidad, operador entrenado y certificado, y que la evolución y seguimiento sea siempre con el mismo equipo y en el mismo lugar para disminuir los sesgos descriptivos.

Se deberá esperar mientras tanto mayor cantidad de investigaciones prospectivas para determinar qué umbrales de declinación de indicadores de función pulmonar (FVC y DLCO) son determinantes para definir la progresión, solos o en conjunto, con otros criterios clínicos o tomográficos, y la ventana de tiempo a evaluar si es que todo puede ser caracterizado como *one size fit all* o no.

Mortalidad, marcadores subrogantes y variabilidad en FVC

La mortalidad es considerada una de las variables más robustas para evaluar la eficacia de las drogas en los ensayos clínicos de FPI.⁵⁸ Hasta el momento existen pocos estudios que han demostrado beneficio en la mortalidad en esta población, sin embargo, debe considerarse que, por los criterios de elegibilidad, los pacientes reclutados tienen enfermedad leve a moderada con tasa de mortalidad a uno y dos años del 6,6% y del 13,7%, respectivamente.⁵⁹ Por esta razón para poder utilizar este punto final son necesarios ensayos clínicos más prolongados en el tiempo, lo cual parece *a priori* complejo por el costo del estudio, las pérdidas de seguimiento y la aparición de nuevas terapias entre otras dificultades. La menor mortalidad de los pacientes con FPI que participan o no de ensayos clínicos (23% y 44%, respectivamente) puede reflejar el tipo de población que se ingresa en los estudios (con menores comorbilidades) y afectar la validez externa de las conclusiones de los estudios, incluso los pivotaes. La FVC es considerada un predictor de mortalidad y por lo tanto, su medición podría anticipar si el paciente con determinado tratamiento puede mejorar su sobrevida a mediano y largo plazo. Es necesario considerar qué representa esta variable,

si el nivel de fibrosis o la mortalidad o ambas. Si está representando la mortalidad podríamos tener algunas dificultades en su aplicación tanto en la práctica diaria como en investigación.

La tasa de declinación esperada en el análisis de los grupos placebo en los ensayos clínicos de FPI ha mostrado que el deterioro de la función pulmonar en pacientes con enfermedad leve a moderada que recibían placebo fue de aproximadamente 150-200 mL/año.⁶⁰⁻⁶² Sin embargo, el comportamiento fue muy variable entre los individuos. Algunos de ellos progresaron rápidamente y otros se mantuvieron estables durante el ensayo, lo cual sugiere que los modelos planteados son malos predictores de enfermedad. La información de los pacientes en los estudios CAPACITY y ASCEND, demostró que el cambio en la FVC fue muy variable y no predijo la evolución a seis meses.⁶⁰⁻⁶² Mientras que en los ensayos INPULSIS, los pacientes tratados con placebo y FVC > 90% o <90% en la evaluación basal tuvieron una disminución muy similar de la FVC a las 52 semanas, lo que podría sugerir que los pacientes con FVC conservada no deben considerarse como de bajo riesgo de progresión.⁶²

En otras patologías autoinmunes, como la esclerosis sistémica, se han documentado diferentes comportamientos en la evolución clínica de la enfermedad (según el patrón tomográfico y la presencia de factores de riesgo de progresión). Por ejemplo, en estudios de esclerosis sistémica existen otros puntos finales primarios; el tocilizumab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para enfermedad intersticial pulmonar en esclerosis sistémica con los estudios FOCUSSED y FASSCINATE (utilizando una prueba para hipótesis jerárquicas).^{63, 64} El objetivo primario fue la mejoría de la piel evaluado con el índice (*score*) de Rodnan (no alcanzado), sin embargo, al observar una estabilización de la FVC (objetivo secundario) en el período abierto, a pesar de no estar diseñado el estudio para este objetivo, la droga fue aprobada para esa indicación.⁶⁴ En la artritis reumatoidea, el componente inflamatorio y el curso de la enfermedad pueden influir en las evaluaciones funcionales.^{10, 11, 25, 26}

Por estas razones, se pueden presentar los siguientes inconvenientes metodológicos: 1) la tasa de declinación de la función pulmonar puede ser diferente en pacientes con una misma etiología o entre pacientes con diferentes diagnósticos. 2) El fármaco debe demostrar que mejora la funcionalidad

dad, teniendo en cuenta la tasa de declinación esperada. Sin embargo, esta medición es muy variable, incluso en un grupo con una misma patología. 3) El momento de medición de la función pulmonar. En algunos casos para que el efecto pueda ser mayor (ya sea por el mecanismo de acción de la droga o por la enfermedad de base y sus tratamientos concomitantes) se requiere mayor tiempo. Esto no implica peor o mejor evolución. Por lo tanto, si se mide en un momento que no es el adecuado puede tener como resultado una mala interpretación de los resultados. No todos los fármacos actúan de la misma manera; si bien los datos observacionales y las recomendaciones definen que la declinación se mide a las doce o veinticuatro semanas, no necesariamente estos tiempos se repliquen en el contexto de un tratamiento, sobre todo con blancos terapéuticos diferentes a los ya utilizados.

¿Se puede utilizar una variable predictora de muerte como parámetro de seguimiento de un tratamiento farmacológico? Si la variable, por ejemplo FVC, pretende utilizarse como un punto final subrogado, se deberán tener en cuenta algunas características que deben cumplir este tipo de variables. La progresión del daño pulmonar puede ser lenta y su valoración puede requerir de al menos doce meses de seguimiento. En los estudios INPULSIS (pacientes con FPI, seguimiento de 52 semanas, con evaluación de nintedanib) e INBUILD (pacientes con FPP), alrededor del 15% de los pacientes que recibían placebo mantuvieron la FVC.^{14, 62} La forma de progresión va a depender, entre otras variables, de la etiología y del fenotipo de cada individuo. Por lo tanto, identificar a aquellas personas con progresión lenta de los que tienen mayor riesgo de progresión rápida es importante, tanto para la práctica diaria como para los ensayos clínicos.

¿Se puede considerar la FVC como un buen marcador subrogante de mortalidad? La FDA aceptó la FVC como un marcador subrogante de mortalidad basados en los hallazgos de correlación entre la mortalidad y la FVC en la revisión de los datos de estudios clínicos de nintedanib y pirfenidona y la información de los estudios observacionales.²⁸ Los marcadores subrogantes son en general biomarcadores capaces de reflejar un punto final clínico antes de que este se produzca. Idealmente, los marcadores deben cumplir con características que los pueden hacer confiables; primero deberían estar relacionados con el proceso fisiopatológico de

la enfermedad en estudio, de manera tal que, antes de producirse el daño, el marcador cambia como expresión del proceso. En segundo lugar, su valor se modifica en dos sentidos, por lo que es capaz de mejorar si el punto final clínico mejora o de empeorar si el evento clínico empeora; en algunos casos, se confunden con los factores de riesgo o protectores que siempre varían en un solo sentido. Por ejemplo, si el paciente presenta el factor de riesgo se relaciona con peor evolución clínica, pero su ausencia no informa sobre la mejor evolución. Tercero, deberían ser reproducibles y de fácil interpretación, entre otras características. Algunos de los biomarcadores propuestos para FPI, como los genéticos, factores solubles en plasma, metabólica, clínicos o de imágenes no han sido validados y, en algunos casos, no están disponibles para la práctica diaria. También es importante considerar que los diferentes blancos terapéuticos se deben reflejar en la medición del biomarcador. Si el blanco terapéutico es posterior en la vía fisiopatológica del daño, es probable que no se refleje en las mediciones. Por lo tanto, un buen marcador subrogante puede no ser útil para todas las estrategias y seguimiento de los tratamientos en la práctica diaria. La FVC o la DLCO pueden comportarse como una buena medida del grado de compromiso pulmonar, pero como marcador subrogante de mortalidad puede plantear algunos cuestionamientos. De hecho, se continúan investigando candidatos que permitan tener una medida más exacta para cada patología.

Fenómeno de regresión a la media

En las enfermedades crónicas con exacerbaciones, pero con declinación progresiva, como es el caso de las FPP, la regresión a la media podría representar la mejoría del cuadro clínico como parte de la historia natural de la enfermedad (propiedad inherente a cada patología sin intervención).⁶⁵ Por lo tanto, debemos hacer todos los esfuerzos para poder diferenciar la mejoría por la intervención farmacológica de la regresión a la media. Es esperable que, en los ensayos clínicos aleatorizados, esta dificultad se resuelva dado que tanto el grupo que recibe la droga en estudio como el comparador tienen el mismo componente de regresión a la media cuando todos los participantes tienen la misma etiología. Es complejo extrapolar la regresión a la media de una patología a otra. Cuando se ingresan pacientes con diferentes patologías en un estudio, la regresión a la media puede comportarse como

sesgo/confusor si las etiologías no se distribuyen uniformemente entre los grupos comparativos. Esto se extrapola a las diferentes enfermedades que podrían entrar en la definición de FPP. Las exacerbaciones agudas de la FPI se han observado entre el 2% y el 16% de los pacientes tratados con placebo en un período de veinticuatro a sesenta semanas y la mortalidad varió del 2,5% al 13,3% en un período de 28-96 semanas.⁶⁰⁻⁶²

C. Criterios imagenológicos

La Guía ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 establece como criterios tomográficos de FPP:

- Incremento de la gravedad y extensión de las bronquiectasias por tracción o bronquioloectasias.
- Incremento o aparición de nuevo patrón en “panal de abejas”.
- Nuevo “vidrio esmerilado” con bronquiectasias por tracción.
- Nuevas reticulaciones finas.
- Mayor extensión o irregularidad de las reticulaciones.
- Mayor pérdida de volumen pulmonar.

Se deben evaluar cortes transversales, coronales y sagitales, de campos superiores, medios e inferiores. Se ha considerado en el estudio INBUILD que la definición de progresión es cuando el observador define un 10% más de compromiso intersticial, pero este concepto requiere de mayor valoración en otros estudios clínicos.⁴ El principal inconveniente de la definición imagenológica es la diferencia interobservador y la falta de concordancia entre los especialistas en imágenes, sobre todo en patrón no UIP, razón por la cual se propone el abordaje y discusión multidisciplinario para mejorar la concordancia.^{5, 66} Sin embargo con el paso de los años y los avances tecnológicos la concordancia interobservador se ha ido incrementando y mejorado el índice kappa y la habilidad de radiólogos y neumonólogos no especializados y especializados para identificación de patrones tomográficos.⁶⁷ Existe correlación diagnóstica entre radiólogos expertos en ILD (kappa 0,86), con menor concordancia en extensión de fibrosis y presencia de reticulaciones que en presencia de “panal de abejas”, bronquiectasias por tracción y fibrosis (intervalo kappa entre 0,63-0,84).⁶⁸

El patrón de UIP en la NHS tiene correlación con la caída funcional importante como en FPI, así

como también en artritis reumatoidea con UIP fue un factor fuerte de progresión.^{69, 70}

Es importante destacar que es fundamental el descarte de diagnósticos alternativos, como infecciones pulmonares, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo de pulmón para considerar progresión tomográfica. Con relación al intervalo temporal de la tomografía es necesario destacar que no hay estipulada una periodicidad determinada. Debería evaluarse la clínica y el deterioro funcional, pero se coincide en que, por lo menos, sería conveniente realizar una tomografía anual.^{1, 2}

En 2008, Goh y col. establecieron un método cuantitativo para evaluar la extensión de la fibrosis por HRCT en enfermedad intersticial relacionada con esclerodermia que determina enfermedad limitada <20% y extensa >20%, e involucra también la FVC para la clasificación.⁷¹ El grado de extensión de la enfermedad se mide en cinco cortes (grandes vasos, carina, confluencia de venas pulmonares, mitad entre el tercer y quinto corte, y por encima del hemidiafragma derecho).⁷¹

Se están produciendo nuevos avances en los diagnósticos tomográficos con el advenimiento de la inteligencia artificial.⁶⁶ El programa CALIPER permite diferenciar entre FPI y fibrosis en ETC (ya que observa diferencias en los volúmenes periféricos de reticulación –mayores en IPF que en ETC– y el volumen de las estructuras vasculares pulmonares).^{72, 73} En FPI estos dos marcadores cuantitativos se relacionan con deterioro funcional.⁷² Para FPP están emergiendo escalas que combinan índices de bronquiectasias por tracción y reticulación que se relacionan con pronóstico y evolución.^{6, 20} Además, se ha agregado como parámetro pronóstico la pérdida de volumen del lóbulo inferior⁷⁴. Todos los trabajos con inteligencia artificial e interacción con el radiólogo requerirían validación posterior a la curva de aprendizaje.

Es remarcable el impulso que le ha dado un grupo de radiólogos encabezado por Simon Walsh a la utilización de inteligencia artificial para la evaluación de la exactitud pronóstica de un algoritmo de aprendizaje profundo (SOFIA-*Systematic Objective Fibrotic Imaging Analysis algorithm*).⁶ Entrenado y validado en la identificación de UIP en una cohorte de pacientes con FPI del registro nacional británico, ha sido usado para identificar la extensión y probabilidad de diferentes patrones de UIP comparando a la evaluación por radiólogo

TABLA 4. Problemas en la definición de criterios imagenológicos

1. Variabilidad interobservador en la valoración de progresión
2. Variabilidad de calidad de estudios tomográficos de alta resolución interequipos
3. Falta de capacitación de los médicos radiólogos en la definición de patrones tomográficos intersticiales
4. Definición de progresión subjetiva del observador
5. Validación de >10% de progresión como índice
6. Baja disponibilidad de programas de software de valoración de progresión tomográfica

gos expertos.⁷⁵ Otra técnica en evaluación para progresión de intersticiopatía es la resonancia magnética (RMN).^{1, 76} Sin embargo, la convencional tiene poca utilidad, pero se está investigando la utilidad de la RMN de perfusión pulmonar con angiorresonancia.⁷⁶

Es importante la utilización conjunta de métodos cuantitativos y cualitativos para la evaluación de HRCT en FPP para poder diagnosticar y evaluar la progresión de la fibrosis de las diferentes entidades que conforman la FPP.⁷²

Para concluir, a lo largo de los años se contrapusieron y se complementaron los métodos cuantitativos y cualitativos para la cuantificación tomográfica de FPP sin lograr predominancia ninguno de los dos; se recomienda la utilización de ambos métodos como complementarios.

En la vida real, en nuestra región, existe una gran dispersión de criterios para caracterizar cada signo tomográfico relatado, lo que agrega un problema adicional, además de la heterogeneidad y actualización de los equipos tomográficos que realizan los estudios y el déficit de entrenamiento de los radiólogos en definir los patrones tomográficos intersticiales. Sin duda, los programas de educación médica continua de las sociedades científicas interesadas, serán el aporte más próximo y eficaz en la evaluación de progresión tomográfica como criterio imagenológico para definir la FPP, así como la identificación de los centros de imágenes que poseen equipos apropiados.

En la Tabla 4, se establecen las dificultades en la valoración del deterioro por imágenes para definir los criterios actuales de FPP.

Como conclusión, los criterios para definir a las enfermedades fibrosantes pulmonares progresivas están en constante evolución. Se analizaron críticamente cuáles son las valoraciones que deberíamos hacer para definir la progresión de enfermedad en los criterios clínicos, funcionales e imagenológicos. Seguramente se deberán todavía validar muchos aspectos detallados en este manuscrito en futuros

estudios clínicos prospectivos y controlados de los índices analizados, por lo que su interpretación actual debe ser analizada a la luz de los factores que la afectan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
2. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, et al. Progressive Pulmonary Fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J* 2023;61:2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
3. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131912>
4. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4:e000212. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000212>
5. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51:1800692. <https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
6. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2018;27:180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
7. Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knows and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019;28:180100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
8. Cottin V. Treatment of progressive fibrosis interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019;28:190109. <https://doi.org/10.1183/16000617.0109-2019>
9. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 2020;383:958-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>
10. Brown KK, Martínez FJ, Walsh SL, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55:2000085. <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>
11. Kolb M, Vasáková. The natural history of progressive fi-

- broising interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20:57. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>
12. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:147-57. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
 13. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:476-86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3)
 14. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
 15. Kreuter M, Kahn N, Sambataro FM, et al. To be or not to be—the uncertainty of PF-ILD. *Eur Respir J.* 2020;56:3713. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.3713>
 16. Cottin V, Teague R, Nicholson L, Langham S, Baldwin M. The burden of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:799912. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.799912>
 17. Cottin V, Brown KK, Flaherty K, Wells AU. Progressive pulmonary fibrosis: should the timelines be taken out of the definition? *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:1293-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1143LE>
 18. Johannson KA, Kolb M, Fisher JH, Walsh SL. Progressive pulmonary fibrosis: putting the cart before the horse. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:1294-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1166LE>
 19. Cottin V. Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis: getting the horse ready for the cart. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:11-2. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1639ED>
 20. Molina Molina M, Buendía Roldan I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Diagnostic and therapeutic developments in Progressive Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronchoneumol.* 2022;58:418-24. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.12.006>
 21. Stanel SC, Rivera-Ortega P. Present and future perspectives in early diagnosis and monitoring for progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Front Med.* 2023;10.1114722. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1114722>
 22. Khor YH, Farooqi M, Ryerson CJ. Patients characteristics and survival for progressive pulmonary fibrosis using different definitions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207:102-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0910LE>
 23. Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, et al. Validation of proposed criteria for progressive pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207:69-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0124OC>
 24. Nasser M, Larriou S, Si-Mohamed S, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J.* 2021;57:2002718. <https://doi.org/10.1183/13993003.02718-2020>
 25. Takei R, Brown KK, Yamano Y, et al. Prevalence and prognosis of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Respirology.* 2022;27:333-40. <https://doi.org/10.1111/resp.14245>
 26. Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J* 2022;60:2102571. <https://doi.org/10.1183/13993003.02571-2021>
 27. Torrisi SE, Kahn N, Wälscher J, et al. Outcomes and incidence of PF-ILD according to different definitions in a real world setting. *Front Pharmacol.* 2021;12:790204. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.790204>
 28. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med.* 2015;372:1189-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500526>
 29. Gil B, Usandivaras M, Enghelmayer J, et al. Enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes con fenotipo progresivo (EPID-FP). Acceso el 1 de julio de 2023 en <http://www.aamr.org.ar/lagaceta/enfermedades-pulmonares-intersticiales-fibrosantes-con-fenotipo-progresivo-epid-fp/>
 30. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J.* 2017;49:1601011. <https://doi.org/10.1183/13993003.01011-2016>
 31. Arce SC, DE Vito EL. Ecuaciones espirométricas utilizadas en la Argentina y su implicancia diagnóstica. Congreso de la Asociación Latinoamericana del Tórax 2012.
 32. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, 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;184:1382-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0840OC>
 33. Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Vu Pugashetti J, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2021;59:2101396. <https://doi.org/10.1183/13993003.01396-2021>
 34. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. ATS/ERS Task Force: Standardization of Lung Function Testing. *Eur Respir J.* 2005;26:48-68.
 35. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:538-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1311OC>
 36. West JB. *West's Pulmonary Pathophysiology*, 8th edition 2012, Editors Wolters Kluwer.
 37. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378:1949-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
 38. Copeland CR, Lancaster LH. Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD). *Front Med (Lausanne).* 2021;8:743977. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743977>
 39. Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, et al. Ventilator settings and outcome of 12qcx respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest.* 2008;133:1113-9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1481>
 40. Mooney JJ, Raimundo K, Chang E, Broder MS. Mechanical ventilation in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide analysis of ventilator use, outcomes, and resource burden. *BMC Pulm Med.* 2017;17:84. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0426-2>
 41. Collard HR, King TE jr, Bartelson BB, Vourlekis JS,

- Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:538-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1311OC>
42. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144:234-40. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2403>
 43. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
 44. Jensen RL, Teeter JG, England RD, White HJ, Pickering EH, Crapo RO. Instrument accuracy and reproducibility in measurements of pulmonary function. *Chest*. 2007;132:388-95. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1998>
 45. Jensen RL, Teeter JG, England RD, Howell HM, White HJ, Pickering EH, Crapo RO. Sources of long-term variability in measurements of lung function: implications for interpretation and clinical trial design. *Chest*. 2007;132:396-402. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1999>
 46. Martens P, Augusto SN Jr, Finet JE, Tang WHW. Distinct Impact of Noncardiac Comorbidities on Exercise Capacity and Functional Status in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2023;17:S2213-1779(23)00254-8.
 47. Szarvas Z, Fekete M, Horvath R, et al. Cardiopulmonary rehabilitation programme improves physical health and quality of life in post-COVID syndrome. *Ann Palliat Med*. 2023;12:548-60. <https://doi.org/10.21037/apm-22-1143>
 48. Ferreira MB, Saraiva FA, Fonseca T, et al. Clinical associations and prognostic implications of 6-minute walk test in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2022;12:18672. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21547-z>
 49. Khor YH, Farooqi M, Hambly N, et al. Austin ILD Registry and CARE-PF Investigators. Trajectories and Prognostic Significance of 6-Minute Walk Test Parameters in Fibrotic Interstitial Lung Disease: A Multicenter Study. *Chest*. 2023;163:345-57. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2233>
 50. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:45. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0158-z>
 51. Hsia CC. Respiratory function of hemoglobin. *N Engl J Med*. 1998;338:239-47. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801223380407>
 52. Baird G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23:19-27. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.005>
 53. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67:407-11. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201184>
 54. European Network for Health Technology Assessment. Guideline of Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals Composite endpoints: Final Version. Febrero 2023. Acceso el 7 de junio de 2023 en <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Composite-endpoints.pdf>
 55. Holland A, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1428-46. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201184>
 56. Arce S, De Vito E. Características de los laboratorios de función pulmonar en Argentina. *Rev Am Med Respir*. 2011;4:167-75.
 57. Galindez F, Sivori M, Garcia O, et al. Valores espirométricos normales para la ciudad de Buenos Aires. *Medicina Buenos Aires* 1998;58:141-6.
 58. Nathana SD, Meyerb KC. IPF clinical trial design and endpoints. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:463-71. <https://doi.org/10.1097/MCP0000000000000091>
 59. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: implications for the design and execution of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189:825-31. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1951OC>
 60. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet*. 2011;377:1760-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
 61. King TE, Bradford WZ, Castro Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
 62. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
 63. Roofeh D, Lin CF, Goldin J, et al. Tocilizumab prevents progression of early systemic Sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1301-10. <https://doi.org/10.1002/art.41668>
 64. Khanna D, Denton CP, Lin CJ, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of phase II randomized controlled trial (fascinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:212-20. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211682>
 65. Stigler SM. Regression towards the mean, historically considered. *Stat Meth Med Res*. 1997;6:103-14. <https://doi.org/10.1177/096228029700600202>
 66. Aziz ZA, Wells AU, Hansell DM, et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax*. 2004; 59: 506-11. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.020396>
 67. Lynch D, Godwin JD, Safrin S, et al. High resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognostic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172: 488-93. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1756OC>
 68. Gagliardi M, Berg DV, Heylen CE, et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci Rep*. 2021;11:23988. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03481-8>
 69. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35:1322-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092309>
 70. Kim HC, Lee JS, Lee EY, et al. Risk prediction model in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respirol*. 2020;25:1257-64. <https://doi.org/10.1111/resp.13848>
 71. Goh N, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1248-54. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-877OC>
 72. Walsh SLE, Devaraj A, Enghelmayer JI, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung dis-

- eases. *Eur Respir Rev.* 2018; 27: 180073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
73. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Evaluation of computer-based computer tomography stratification against outcome models in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a patient outcome study. *BMC Med.* 2016;14:190. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0739-7>
74. Clukers J, Lanclus M, Belmans D, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis quantification of disease classification and progression with high-resolution computed tomography: An observational study. *Scleroderma Relat Disord.* 2021;6:154-64. <https://doi.org/10.1177/2397198320985377>
75. Walsh SLF, Mackintosh JA, Callandriello L, et al. Deep learning-based outcome prediction in progressive fibrotic lung disease using high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:883-91. <https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2684OC>
76. Lonzetti L, Zanon M, Sartori Pacini G, et al. Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2019;155:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.006>