



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

# **Validez diagnóstica de los volúmenes pulmonares por pletismografía para el diagnóstico clínico y el seguimiento de la fibrosis pulmonar idiopática.**

**Octubre de 2014**

**Reporte N° 80**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Darío Londoño Trujillo, Especialista en Medicina Interna y Neumología, Magíster en Economía de la salud. Profesor Titular. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.

María Ximena Rojas Reyes. Enfermera, Magister en epidemiología clínica. PhD en Metodología de Investigación Biomédica. Profesor Asociado. Departamento de Epidemiología Clínica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.

Olga Milena García Morales. Médico Internista, Especialista en Epidemiología. Fellow de Neumología. Hospital Universitario San Ignacio, Profesor Ad Honorem, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.

Laura Isabel Reyes Uribe. Médico general, Asistente de investigación. Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana

Hoover Quitian. Economista, Magister en investigación en economía. Profesor Instructor. Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana

Andrés Acosta. Economista. Asistente de Investigación. Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana

Natalia Castaño. Economista. Asistente de Investigación. Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana

Diego Fernando Carrero Barón. Economista, Magister en estudios políticos.

Martin Alonso Rondón, Estadístico, Magister en Bioestadística. Profesor Asociado. Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana

### **Revisión por pares**

Revisión externa realizada por Carlos Celys. Médico Cirujano. Especialista en neumología

Revisión en el IETS realizada por :Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc. en Administración de Salud, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

### **Conflictos de interés**

Los autores de este documento declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte la información presentada en este documento.

### **Citación**

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Londoño D, Rojas MX, García M, Reyes L, Quitián H, Acosta A, Castaño N, Carrero D, Rondón M. Validez diagnóstica de los volúmenes pulmonares por pletismografía para el diagnóstico clínico y el seguimiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Bogotá D.C.: Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, IETS; 2014. Bogotá D.C.: Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, IETS; 2014.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.



## Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Autopista Norte 118 - 30 Of. 201

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.

## Contenido

Lista de abreviaturas y siglas.....	8
Resumen ejecutivo .....	9
Introducción .....	10
1. Descripción de la condición de salud de interés .....	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnología de salud de interés .....	13
1.2.1. Nombre de la tecnología.....	13
1.2.2. Registro sanitario vigente.....	13
2.1 Pregunta de evaluación.....	15
2.1. Formulación de la pregunta de diagnóstico .....	15
2.1. Formulación de la pregunta de seguimiento:.....	15
2.1.3 Refinamiento de la pregunta .....	16
2.1.2 Graduación de desenlaces .....	16
3. Métodos.....	17
3.1 Criterios de elegibilidad de la evidencia .....	17
3.1.1 Criterios de inclusión .....	17
3.1.2 Criterios de exclusión .....	19
3.1.3 Límites .....	19
3.2 Búsqueda de evidencia.....	20
3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas .....	20
3.2.2 Otros métodos de búsqueda .....	20
3.2.3 Gestión documental.....	20
3.3 Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia .....	21
3.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia .....	21
3.6 Análisis estadístico .....	21
4. Resultados.....	22
4.1 Búsqueda de evidencia .....	22
4.2 Tamización de referencias y selección de estudios.....	22
4.3 Calidad de la evidencia .....	22
4.4 Síntesis de la evidencia .....	22
4.5 Descripción de los estudios .....	23
5. Discusión .....	26
6. Conclusión.....	27
Bibliografía .....	28

Anexos.....	29
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés. ....	29
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces. ....	30
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. ...	31
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo).....	35
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	36
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	37
Anexo 7. Calidad de los estudios de cohortes analíticas incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane). ....	40

## Lista de abreviaturas y siglas

<b>ALAT</b>	Latin American Thoracic Association
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>CRF</b>	Capacidad funcional residual
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>FPI</b>	Fibrosis pulmonar idiopática
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>HZ</b>	Hertz
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>INVIMA</b>	Instituto Nacional para la vigilancia de medicamentos
<b>JRS</b>	Japanese Respiratory Society
<b>NIU</b>	Neumonía intersticial usual
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>RIPS</b>	Registros de información de prestaciones de salud
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TACAR</b>	Tomografía de tórax con cortes de alta resolución
<b>VEF1</b>	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
<b>CPT</b>	Capacidad pulmonar total



## Resumen ejecutivo

### Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática es definida como una forma de neumonía intersticial crónica, progresiva, de causa desconocida, limitada a los pulmones, la cual se presenta principalmente en adultos mayores de 65 años. El diagnóstico de la enfermedad incluye la presencia de un patrón radiológico compatible con neumonía intersticial o hallazgos histopatológicos compatibles con neumonía intersticial usual y la exclusión de enfermedades ocupacionales, toxicidad por drogas o enfermedades del colágeno que puedan producir enfermedad intersticial. La determinación de los volúmenes pulmonares por pletismografía permite identificar la presencia de trastornos restrictivos y la gravedad de estos en los estados patológicos del pulmón.

### Objetivo

Determinar la validez de la medición de los volúmenes pulmonares por pletismografía como apoyo del proceso diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática y como medida del seguimiento de la progresión de la enfermedad.

### Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de estudios clínicos que evaluaran la efectividad y seguridad de la realización de la prueba de volúmenes pulmonares en pacientes con sospecha o presencia establecida de fibrosis pulmonar idiopática. Se diseñó una estrategia de búsqueda a partir de la estrategia sugerida por el Cochrane Airways Group para identificación de la Fibrosis pulmonar idiopática. Se consultaron las bases electrónicas MEDLINE por OVID, EMBASE, LILACS y Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), sin límite de fecha de inicio hasta Julio de 2014. Para asegurar la identificación de evidencia de alta calidad indexada en las principales bases de datos médicas, se tomó como referente los protocolos propuestos por la iniciativa SIGN (del inglés Scottish Intercollegiate Guidelines Network) para la identificación de estudios, La búsqueda se limitó a idioma español e inglés

### Resultados

Dos estudios fueron incluidos, estos evaluaban pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en los que se realizaron volúmenes pulmonares por pletismografía y se correlacionaron los datos de CPT con la tasa de sobrevida, la progresión de la enfermedad y las exacerbaciones. Se encontró que la media de sobrevida de estos pacientes es de 36 meses aproximadamente y se asocia a bajos niveles de capacidad vital forzada y capacidad pulmonar total entre otros. Adicionalmente que pacientes con una reducción combinada de CPT y CV por debajo de los valores predichos presentan un deterioro restrictivo de la función pulmonar y un reducción de la sobrevida.

### Conclusiones

La medición de los volúmenes pulmonares es un método complementario a la espirometría para determinar las capacidades y volúmenes pulmonares que ayudan a definir la gravedad de las alteraciones obstructivas, restrictivas o ambas, que está comprometiendo al paciente. La evidencia existente no soporta su efectividad en la confirmación diagnóstica de la fibrosis pulmonar idiopática, para la cual existen otras pruebas de mayor utilidad diagnóstica y tampoco soporta su como método de seguimiento de la progresión de la enfermedad.

## Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del Art. 6, Ley 1392 de 2010, que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas de enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, realizó un proceso extraordinario metodológico de actualización del POS, con el fin de dar cumplimiento al mismo e igualmente en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo Ministerio de Salud y Protección Social.

Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las Sociedades Científicas y Universidades del país, para validar en primera instancia, las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación.

Igualmente participaron los delegados de asociaciones de usuarios de Enfermedades Huérfanas, quienes expresaron su preferencia en el orden de evaluación de las ayudas diagnósticas para este tipo de patologías.

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal. En particular, esta evaluación de la validez diagnóstica de los volúmenes pulmonares por pletismografía para el diagnóstico de la enfermedad de fibrosis pulmonar idiopática contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema particular que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

## 1. Descripción de la condición de salud de interés

### 1.1. Condición de salud de interés

La fibrosis pulmonar idiopática es definida como una forma de neumonía intersticial crónica, progresiva de causa desconocida, limitada a los pulmones, la cual se presenta principalmente en adultos mayores, especialmente mayores de 65 años (1,2). Se asocia a un patrón radiológico e histopatológico de neumonía intersticial usual. Su diagnóstico incluye la exclusión de otras neumonías intersticiales de causa idiopática, las enfermedades pulmonares asociadas con exposición ambiental o enfermedades sistémicas. (2,3)

En la actualidad no se dispone de estudios de prevalencia o incidencia grandes, los datos provienen en su mayoría de cohortes pequeñas. Se ha reportado una prevalencia de la enfermedad es de 2 a 29 casos por cada 100.000 pacientes/año y la incidencia global es de 4,6 por 100.000 habitantes/año (4). El estudio poblacional realizado en Bernalillo, New México documento que la patología es más frecuente en hombres con una incidencia de 10.7 por 100.000 habitantes por año que en mujeres con una incidencia de 7,4. 10.7 por 100.000 habitantes por año. (5).

En nuestro medio, no se disponen de estudios poblacionales con la carga de enfermedad. Sin embargo, el reporte de pacientes mayores de 20 años atendidos con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial con fibrosis, reportados en informe de los registros de información de prestaciones de salud (RIPS) entre el 2009 y el 2013 es de 5661 (ref). Es importante tener en cuenta que el RIPS, tiene grandes limitaciones para este diagnóstico, dado que el código de registro de la enfermedad es el de "otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis", lo cual hace que se incluya un amplio número de patologías diferentes a la fibrosis pulmonar idiopática.

A pesar de su carácter idiopático varios factores de riesgo se han relacionado con su aparición, entre estos se encuentra la exposición a cigarrillo, la exposición ambiental a agentes como el plomo y el acero entre otras. Se ha documentado una relación dosis frecuencia en especial en aquellos con antecedente de tabaquismo mayor o igual a 20 paquetes/año. El estudio poblacional desarrollado por Ekström y cols. (6) encontró una relación lineal y acumulativa frente a la exposición a tabaco con un OR 1.02 (IC95%: 1.01 - 1.04) paquete año, en aquellos con exposición mayor de 20 paquetes año el OR se incrementó el OR 2.5 (IC95%: 1.3 - 5.0).

Con respecto a la exposición ambiental también se ha documentado relación especialmente frente a agentes como el polvo de plomo, acero y madera; en Japón (7) un estudio multicéntrico de casos y controles encontró entre los casos mayor frecuencia de antecedentes de exposición a polvo de metales (OR: 9.55; IC95%: 1.68-181.12) y en trabajadores de oficina y afines se encontró significativamente menor riesgo (OR: 0,42, IC95% 0,18-0,95). También se ha documentado asociación con agentes infecciosos como el virus del Ebstein Barr y el virus de Hepatitis C, pero con este último la relación es muy controvertida, ya que la mayoría de pacientes con fibrosis pulmonar reciben tratamiento con

inmunosupresores lo que favorece la infección. El reflujo gastroesofágico se cree que está asociado a la aparición de fibrosis pulmonar idiopática por los episodios de microaspiración de contenido gástrico y el efecto lesivo del mismo. En menos del 5% de los casos de fibrosis idiopática se identifica un componente genético, las formas familiares se deben sospechar ante la presentación de la enfermedad a más temprana edad.(2)

La fibrosis pulmonar idiopática se debe sospechar en pacientes adultos mayores, con disnea de esfuerzo, estertores bibasales de predominio inspiratorio e hipocratismo digital. Su pico de presentación es en la sexta o séptima década de la vida, es rara en menores de 50 años y cuando se presenta generalmente se asocia a una enfermedad de tejido conectivo subyacente que al momento del diagnóstico no es claramente manifiesta.(2)

En 2010 la colaboración de diferentes asociaciones médicas: American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), y la Latin American Thoracic Association (ALAT), realizando modificaciones al consenso realizado en el 2000, por la ATS y ERS (8), definió el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. Estableció que para hacer diagnóstico de fibrosis pulmonar se requiere:

1. La exclusión de causas conocidas de enfermedad intersticial como enfermedad del colágeno, exposición ocupacional o toxicidad por drogas.
2. La presencia de patrón radiológico en tomografía de tórax con cortes de alta resolución (TACAR) compatible con neumonía intersticial usual (NIU) en aquellos pacientes que no son llevados a biopsia pulmonar.
3. Combinación de hallazgos radiológicos en TACAR y en biopsia compatibles con la entidad en aquellos pacientes que son llevados a biopsia pulmonar.

Desde el punto de vista fisiológico en la fibrosis pulmonar, generalmente hay una alteración ventilatoria restrictiva que se evidencia con una curva de flujo volumen de aspecto y forma normal, pero de menor tamaño que una normal y una espirometría con unos bajos volúmenes. En esta patología hay una disminución de la distensibilidad pulmonar la cual es explicada por varios mecanismos como son; la disminución del volumen pulmonar, la disminución de la distensibilidad alveolar, la reducción del tamaño alveolar, el cambio de propiedades elásticas del pulmón, entre otras. Estas anormalidades funcionales son típicas de la enfermedad pulmonar intersticial difusa pero no son de ninguna de todas las causas de enfermedad pulmonar intersticial, , entre ellas la fibrosis pulmonar (3).

La fibrosis pulmonar se caracteriza un mal pronóstico predominantemente en pacientes mayores de 60 años, con una mediana de supervivencia de 2 a 3 años luego del diagnóstico, con mejor pronóstico en mujeres al ajustarlo por la edad. En una cohorte de 40 pacientes de Bogotá Colombia (2.640mt de altura), con diagnóstico confirmado de fibrosis pulmonar idiopática por biopsia o por criterios clínicos, radiológicos o funcionales, se evaluó la supervivencia y se comparó con la reportada a nivel internacional; la media de edad de los pacientes estudiados fue de  $59.1 \pm 13$  años, el 50% correspondía a mujeres, la supervivencia desde el diagnóstico fue estimada en 42.0 meses (IC95%: 25.3-58.7 meses) y desde el inicio

de los síntomas en 50.0 meses (IC95%: 40.3-59.7 meses), no se documentaron diferencias por sexo, historia de tabaquismo o grado de hipoxemia.

La extensión y gravedad de la alteración funcional de la enfermedad es variable en el tiempo; la categorización de la enfermedad en leve, moderada o grave, con frecuencia se propone que esté basado en la medición de pruebas de función pulmonar en reposo y la extensión de anormalidades radiológicas; sin embargo en actualidad se desconoce si esta aproximación hacia la gravedad es relevante en las decisiones clínicas.(2).

Con respecto al tratamiento generalmente está enfocado a suprimir el componente inflamatorio, en la actualidad no se ha probado la efectividad de ninguno tratamiento que modifique el curso de la enfermedad, los tratamientos previamente usados como son los corticoesteroides, inmunosupresores y agente antifibróticos, hoy en día se sabe que aumentan la mortalidad (3)

Se han considerado en la práctica clínica usual que las pruebas de función pulmonar son útiles para el diagnóstico, determinación de la gravedad de la enfermedad, establecimiento del pronóstico, monitorización de la respuesta al tratamiento y de la progresión de la enfermedad (3)

## 1.2. Tecnología de salud de interés

### 1.2.1. Nombre de la tecnología

Volúmenes pulmonares por pletismografía, pre y posbroncodilatadores. INCLUYE: curva de flujo volumen simple, resistencia de las vías aéreas y volúmenes pulmonares.

### 1.2.2. Registro sanitario vigente

El Invima presenta varios reactivos con registro sanitario relacionados con la detección de HLA. Los relacionados con HLA-B son Lifecodes HLA typing kit, Inno-LIPA HLA-B y HLA B-27 System (ver anexo 1).

El volumen de gas que se encuentra en los pulmones en cualquier momento depende de la mecánica de la pared del tórax, de los pulmones y la actividad de los músculos de la inspiración y la espiración, es importante para la evaluación de esta tecnología revisar de forma corta la fisiología de los volúmenes y capacidades pulmonares para comprender la alteración y el impacto en estados patológicos.

Existen cuatro volúmenes pulmonares estándar y cuatro capacidades que constan de dos o más volúmenes combinados.(4) El *volumen corriente* es la cantidad de aire que entra y sale por nariz o boca en cada respiración normal, el *volumen de reserva espiratorio* es la cantidad de aire expelido de los pulmones durante una espiración forzada máxima que comienza al

final de una espiración corriente, el *volumen de reserva* inspiratoria es la cantidad de aire que se inhala durante una inspiración forzada máxima que comienza al final de una inspiración normal, el *volumen residual* es la cantidad de aire que queda en los pulmones tras una espiración forzada máxima. La evaluación de este último parámetro es de gran importancia dado que en diferentes estados patológicos, su aumento puede estar dado por atrapamiento de aire como consecuencia de la disminución de la retracción elástica del parénquima pulmonar; como es el caso del enfisema en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mientras su disminución puede resultar por aumento del retroceso elástico del pulmón como es en el caso de la fibrosis pulmonar idiopática. El volumen residual no puede ser evaluado por medio de la espirometría lo cual hace necesario la medición de los volúmenes pulmonares (4).

La técnica se basa en la ley de Boyle, la cual establece en un contenedor cerrado que a temperatura constante, la presión por el volumen es constante. El volumen de un gas varía inversamente proporcional a la presión si la temperatura permanece constante, el objetivo principal del estudio es la medición de la capacidad residual funcional la cual representa el volumen de gas que permanece en los pulmones al final de una espiración normal, también se conoce como el volumen de relajación del sistema respiratorio dado que la retracción elástica hacia adentro del pulmón se encuentra en equilibrio con la retracción elástica hacia fuera de la caja torácica, esta capacidad está formada por el volumen residual y el volumen de reserva espiratorio.

El paciente ingresa en una cabina, se le hace respirar conectado a un neumotacógrafo (medidor de volumen) para que haga varias respiraciones normales (volumen corriente), después una capacidad vital lenta (inspiración máxima y espiración máxima pero de manera lenta) y luego de varias respiraciones normales, se activa el obturador en capacidad funcional residual (CRF) e impide la entrada de aire. Cuando el paciente está a nivel de CRF se cierra el paso de aire y se instruye al paciente para que realice varias maniobras tratando de movilizar pequeños volúmenes de aire (<100 ml de aire) a una frecuencia entre 1.5 y 3 respiraciones/segundo (1.5-3 Hz) en contra de la oclusión (maniobra de "panting"). Posteriormente se determina el volumen total del gas, el obturador se abre y el paciente vuelve a respirar a volumen corriente (4).

## Indicaciones

Identificación de diferentes tipos de enfermedades que cursan con limitación del flujo aéreo y establecer o confirmar diagnóstico de alteración restrictiva; valorar la respuesta ante determinadas intervenciones terapéuticas (fármacos, trasplante, reducción de volumen, radiación, quimioterapia, lobectomía o neumonectomía), ayudar a la interpretación de otras pruebas de función pulmonar, valoración pre-operatoria en pacientes con compromiso de la función pulmonar cuando el procedimiento quirúrgico puede afectar a dicha función y para la cuantificación del volumen pulmonar no ventilado. (3)

## 2.1 Pregunta de evaluación

### 2.1. Formulación de la pregunta de diagnóstico

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, ¿Cuál es la validez diagnóstica de los volúmenes pulmonares por pletismografía comparado con no realizarlos, para el apoyo complementario del diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática en la confirmación y graduación de la severidad del trastorno restrictivo y el diagnóstico de sobre posición?

P	Pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática ( diagnosticada por el patrón de oro: tomografía de tórax y/o biopsia)
I	Volúmenes pulmonares por pletismografía (Tecnología realizada de forma complementaria al patrón de oro para el diagnóstico)
C	No realizarlos
O	Confirmación de alteración restrictiva Graduar severidad del trastorno restrictivo Discriminación diagnostica de enfisema- fibrosis.
T	No aplica

### 2.1. Formulación de la pregunta de seguimiento:

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática ¿cuál es la validez diagnóstica de los volúmenes pulmonares por pletismografía comparado con no realizarlos, para la mortalidad, respuesta al tratamiento, disnea, calidad de vida y seguimiento de la progresión de la severidad?

P	Pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática ( diagnosticada por el patrón de oro: Tomografía de Tórax y/o biopsia)
I	Volúmenes pulmonares por pletismografía (tecnología realizada para el seguimiento)
C	No realizarlos
O	Mortalidad Respuesta al tratamiento Disnea Seguimiento de la progresión de la severidad Calidad de vida
T	No aplica

### **2.1.3 Refinamiento de la pregunta**

Tras la reunión con los actores relevantes para la pregunta de interés (expertos temáticos, metodológicos, pacientes) se ajustaron el desenlace de interés así:

Para la pregunta de diagnóstico, inicialmente se había considerado como desenlace el apoyo complementario al diagnóstico este fue remplazado por: confirmación de alteración restrictiva, así mismo se cambió el desenlace diagnóstico de sobreposición enfisema-fibrosis pulmonar idiopática por el desenlace de discriminación diagnóstica de la combinación de enfisema-fibrosis; para mayor comprensión.

En la pregunta de seguimiento se adiciono la calidad de vida como desenlace de interés.

### **2.1.2 Graduación de desenlaces**

La graduación fue elaborada por expertos temáticos, metodológicos y dos pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática. En el anexo 2 se puede evidenciar, que todos los desenlaces fueron catalogados como importantes, ninguno de ellos se consideró crítico o no importante.



### 3. Métodos

#### 3.1 Criterios de elegibilidad de la evidencia

##### 3.1.1 Criterios de inclusión

##### Población

Sujetos con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

En 2011 la American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), y la Latin American Thoracic Association (ALAT), estableció que para el diagnóstico se requiere:

1. La exclusión de causas conocidas de enfermedad intersticial como enfermedad del colágeno, exposición ocupacional o toxicidad por drogas.
2. La presencia de patrón radiológico en tomografía de tórax con cortes de alta resolución (TACAR) compatible con neumonía intersticial usual (NIU) en aquellos pacientes que no son llevados a biopsia pulmonar.
3. Combinación de hallazgos radiológicos en TACAR y en biopsia compatibles con la entidad en aquellos pacientes que son llevados a biopsia pulmonar.

##### Tecnología de interés

Volúmenes pulmonares por pletismografía para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

##### Comparador

No realizar la tecnología de interés

##### Desenlace

##### Para el diagnóstico:

- Confirmación de alteración restrictiva
- Graduar severidad del trastorno restrictivo
- Discriminación diagnóstica entre enfisema- fibrosis.

##### Para el seguimiento:

- Mortalidad
- Respuesta al tratamiento
- Disnea
- Seguimiento de la progresión de la severidad

- Calidad de vida

### Tipo de estudios

- Formato de publicación: estudio disponible como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
  - Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: sin límite de tiempo.
  - Estudios primarios: sin restricción. Cuando se trató de actualización de revisiones sistemáticas, la inclusión de estudios primarios estuvo restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda de la revisión y la fecha actual.
- El estudio deberá reportar datos cuantitativos para el desenlace de interés.
- Diseño:
  - a) Revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica.

Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas en consideración que actualmente este tipo de estudios aporta información clave para la toma de decisiones en salud. Sus resultados dan cuenta de los efectos (beneficios y daños) de las intervenciones en una población. En comparación con estudios primarios, ofrecen una serie de ventajas porque minimizan los sesgos, tienen mayor poder estadístico, reducen el error aleatorio y proporcionan perspectivas complementarias de las opciones bajo comparación.

Se verificó que el estudio es una revisión sistemática; de acuerdo con los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, el estudio deberá tener:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.
- Una metodología explícita y reproducible.
- Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
- Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo mediante la evaluación del riesgo de sesgos.

- Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.
- b) Nuevos estudios primarios identificados en la actualización de una revisión sistemática: la elegibilidad de estos estudios se determinará con base en los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.
- c) Estudios primarios de validez diagnóstica

Su inclusión estuvo limitada a la ausencia de revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas que cumplan los criterios anteriormente descritos.

- d) Estudios de cohorte

Su inclusión estará limitada a la ausencia de estudios primarios de validez diagnóstica.

- e) Series de casos

Su inclusión estuvo limitada a la ausencia de estudios de cohorte.

### 3.1.2 Criterios de exclusión

#### Población

- Pacientes con patología pulmonar obstructiva sin evidencia de fibrosis
- Sujetos menores de 18 años

#### Tipo de Estudios

- Estudios de reporte o serie de casos
- Revisiones de tema
- Estudios publicados en formato de resumen.

### 3.1.3 Límites

No se establecieron límites de tiempo: Se consideró que la tecnología de interés es antigua y su valor en el diagnóstico y seguimiento no es abordada por literatura de publicación reciente. El único límite establecido fue de idioma a español e inglés.

## 3.2 Búsqueda de evidencia

### 3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se identificaron los estudios usando las bases electrónicas MEDLINE por OVID, EMBASE, LILACS y Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), la búsqueda se realizó sin límite de fecha de inicio hasta Julio de 2014.

Se tomó como referente para los términos de búsqueda los protocolos propuestos por la iniciativa SIGN (del inglés *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) para la identificación de estudios, estos protocolos han sido probados para identificar evidencia de alta calidad indexada en las principales bases de datos médicas; para la identificación de los estudios de Fibrosis pulmonar idiopática empleamos la estrategia sugerida por el *Cochrane Airways Group*. En el **anexo 3** se especifican los términos de búsqueda que fueron combinados con los protocolos de búsqueda para cada tipo estudio. La búsqueda se limitó a idioma español e inglés.

### 3.2.2 Otros métodos de búsqueda

Se realizó la búsqueda manual mediante la revisión de las listas bibliográficas de los estudios seleccionados para la evaluación de calidad, posteriormente se revisaron los textos completos para definir pertinencia de inclusión en la evaluación de calidad.

Adicionalmente se consultó a dos expertos temáticos (CC, CM) sobre su conocimiento de artículos que pudieran ser incluidos tras dar conocer los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó búsqueda en la página del Instituto Nacional para la vigilancia de medicamentos (INVIMA) para la tecnología de interés y se revisó la pertinencia de la información disponible.

### 3.2.3 Gestión documental

Para cada búsqueda en las bases de datos electrónicas se generó un reporte disponible en la estrategia registrada en el anexo 3 y almacenada en formato electrónico, los títulos de las búsquedas fueron incluidos en el manejador de referencias electrónicas Zotero. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo 4)

### 3.3 Tamización de referencias y selección de estudios

Dos revisores (MG/LR) de forma independiente evaluaron los títulos y resúmenes, registrando en Excel los títulos que se consideraba cumplían los criterios de elegibilidad para la evaluación de calidad. Las discordancias fueron resueltas por consenso por los dos evaluadores apoyándose en la revisión de los textos completos para orientar la decisión, en caso de dudas se consultó a un tercer evaluador (DL).

### 3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de los estudios pre seleccionados tras la revisión de títulos y resúmenes fue realizada por cuatro evaluadores de forma pareada (DL, MXR, MG, LR), se emplearon las herramientas indicadas en el manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud.

Tras la evaluación de calidad dos estudios con calidad adecuada fueron incluidos para el desarrollo de la evaluación. (Ver anexo 6,7 y 8)

### 3.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Dado que no se identificaron revisiones sistemáticas, meta-análisis o estudios individuales combinables como se documentara en la sección de resultados, se realizó la descripción de estudios primarios reportando el rango de efectos tal y como fueron provistos por los autores.

Se realizó un perfil de evidencia GRADE para el reporte de la evidencia.

### 3.6 Análisis estadístico

No aplica

## 4. Resultados

### 4.1 Búsqueda de evidencia

Se identificaron los estudios usando las bases electrónicas MEDLINE por OVID, EMBASE, LILACS y Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), 2014, adicionalmente se realizó búsqueda manual de literatura. Las búsquedas se realizaron sin límite de fecha de inicio hasta Julio de 2014.

Los resultados de la búsqueda se detallan en el anexo 3.

### 4.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Tras la búsqueda en 4 bases de datos 4521 artículos fueron encontrados, 38 artículos duplicados fueron eliminados. Los artículos fueron revisados por título y resumen de forma pareada, se seleccionaron artículos que evaluaran pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática sin otra patología concomitante o enfermedades del colágeno que explicaran la fibrosis, que evaluaran los volúmenes pulmonares por pletismografía para confirmar la alteración restrictiva, graduar la severidad del trastorno, evaluaran mortalidad, respuesta al tratamiento, la progresión de la enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes. Teniendo en cuenta estas características, tras la revisión inicial se seleccionaron 73 artículos, de los cuales 39 no fue posible conseguirlos en texto completo dado el año de publicación.

Tras la búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los artículos preseleccionados dos artículos fueron encontrados a partir de otros métodos de búsqueda para un total de 36 artículos preseleccionados para evaluación de calidad.

Los resultados de la tamización se detallan en el anexo 4.

### 4.3 Calidad de la evidencia

Treinta y seis artículos fueron preseleccionados y disponibles en texto completo, estos fueron evaluados de forma pareada por cuatro evaluadores (DL, MXR, MG, LR) según el tipo de estudio con las herramientas QUADAS-2, AMSTAR o la evaluación de la calidad a partir de la determinación del riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane. De estos, 32 fueron excluidos por no responder la pregunta de interés y adicionalmente otros dos fueron excluidos por ser evaluados como de calidad inaceptable.

La calidad metodológica de los estudios incluidos se presenta en el anexo 7.

### 4.4 Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en dos estudios, evaluados con bajo riesgo de sesgo (calidad aceptable) de forma pareada, Soares et al. 2003 (9), un estudio de cohorte de

pacientes con fibrosis pulmonar idiopática realizado en el norte de Portugal y Erbes et al, 1997(10), un estudio retrospectivo realizado en Alemania.

#### 4.5 Descripción de los estudios

Los dos estudios incluidos evaluaban pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, buscando estimar la tasa de supervivencia, la progresión de la enfermedad y las exacerbaciones basadas en la relación con la evaluación de los parámetros de función pulmonar por pletismografía.

Soares et al. 2003,(9) describe la presentación clínica y el curso de la enfermedad en pacientes con diagnóstico histológico reciente de fibrosis pulmonar idiopática, en una clínica de Sao Joao, Porto, Portugal. Los pacientes con hallazgos compatibles con enfermedades del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad o toxicidad por drogas fueron excluidos. A los pacientes se les realizó evaluación fisiológica en reposo y durante el ejercicio, se midió la capacidad de difusión de monóxido de carbono, capacidad pulmonar total y la prueba de caminata de 6 minutos. El curso clínico fue clasificado como, progresión lenta, rápida o exacerbación aguda. La progresión rápida fue definida como, pacientes con una duración más corta de los síntomas al momento del diagnóstico (< 6 meses) y un deterioro clínico más rápido. La exacerbación aguda de la enfermedad fue definida como un aumento de los síntomas respiratorios con aparición de hipoxemia y nuevos infiltrados radiológicos sin otra causa identificable.

De los pacientes elegibles, 81 cumplieron los criterios de inclusión, de estos 56 eran hombres y 25 mujeres. La media de edad al momento del diagnóstico fue de  $63.8 \pm 10.2$  años. Dos pacientes tenían historia familiar de fibrosis pulmonar idiopática; la historia de consumo de cigarrillo se encontró en el 51.9% de los pacientes, siendo 27.5% fumadores en el momento del diagnóstico y 75.5% en el pasado, el promedio de consumo fue de 37.5 paquetes/año. El síntoma más común al momento del diagnóstico fue disnea, encontrada en el 96.3% de los pacientes, con un comienzo de los síntomas aproximadamente de 12 meses previo al diagnóstico. Los hallazgos más comunes en la evaluación fisiológica de los pacientes fue reducción en la capacidad de difusión y en la capacidad para hacer ejercicio.

La prevalencia de enfisema asociado a fibrosis pulmonar idiopática fue de 26.4% y se encontró que los pacientes con esta asociación eran más jóvenes que los pacientes que no la presentaban, 61.8 vs 69.9 años ( $p=0.042$ ) y tenían un mayor consumo de cigarrillo, 28.3 vs 10.7 paquetes/año ( $p = 0.035$ )

El curso clínico fue principalmente de progresión lenta (72.3%), en 10 pacientes (13.2%) la progresión fue rápida y 11 (14.5%) de ellos tuvieron una exacerbación aguda de la enfermedad durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, la clasificación de la progresión de la FPI no está claramente establecido, la definición de progresión se basa en el tiempo de duración de los síntomas previo al diagnóstico.

El curso rápido de la enfermedad se asoció con una mayor alteración funcional evidenciada en los valores de capacidad vital forzada ( $p=0.003$ ) y en los valores de capacidad pulmonar total ( $p=0.032$ )

La mayoría de los pacientes incluidos en la cohorte (69.6%) murieron de causa relacionadas directamente con la enfermedad, mientras que en el 23.2% de los pacientes la causa de muerte fue debido a otras causas. La media de supervivencia fue de 36 meses, los factores asociados a baja supervivencia en el análisis univariado fue bajos niveles de capacidad vital forzada ( $p = 0.000$ ), capacidad pulmonar total ( $p=0.001$ ) entre otros, no fue posible determinar los puntos de corte de cada uno de las pruebas que se asociaron a un peor pronóstico de la enfermedad.

En el estudio de Erbes et al, 1996 (10), buscó evaluar los parámetros predictivos en el momento de la presentación al hospital en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, para lo que midieron la capacidad pulmonar total, el volumen residual y VEF1, por pletismografía. Los valores encontrados, fueron expresados en porcentajes a partir del valor predictivo calculado de acuerdo al peso y la edad.

Noventa y nueve pacientes fueron identificados con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática por biopsia. La media de edad de presentación fue de  $53.2 \pm 15.4$  años. De estos, 56 pacientes eran fumadores en el momento del diagnóstico y 43 de ellos fueron fumadores en los últimos 5 años. La media del tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de  $21 \pm 41$  meses (rango 1 a 234 meses). El síntoma más frecuente reportado por los pacientes, fue tos (84/99 pacientes). De forma sorprendente, los no fumadores reportaron la duración de la tos y la disnea, más larga al momento. Al momento del diagnóstico, solo dos pacientes tenían pruebas de función pulmonar normales, mientras los otros las tenían alteradas. La supervivencia media al momento del diagnóstico de los pacientes que murieron fue de  $41,4 \pm 41$  meses. La tasa de supervivencia de todos los pacientes evaluada de forma independientemente del régimen terapéutico y calculada con el método actuarial 5 años después de la presentación fue de 63.2 meses (IC95%: 50.3 – 77.2).

El análisis de la supervivencia y la prueba del rango logarítmico muestra que a una edad mayor de 50 años, está asociada a una disminución de la supervivencia con una reducción estimada de supervivencia a los 5 años después el diagnóstico hasta el 25% de la del grupo opuesto (HR 0,251, IC95%: 0,125 a 0,507). La supervivencia fue significativamente menor en los pacientes con un CPT (capacidad pulmonar total) de más de 2 desviaciones estándar por debajo de los valores predichos con una reducción estimada de supervivencia a los 5 años después del diagnóstico de 51% (HR, 0,506, IC95%: 0.249 - 1,028) y en pacientes con una reducción combinada del CPT (capacidad pulmonar total) y CV (capacidad vital) a más de 2 DE por debajo de la valores predichos, que es un parámetro fiable de deterioro restrictivo de la función pulmonar, presentan con una reducción estimada





de la supervivencia a los 5 años después el diagnóstico hasta del 46% de (HR, 0,458, IC95%: 0,185-1,136).

## 5. Discusión

La medición de los volúmenes pulmonares por pletismografía son un método complementario a la medición espirométrica de algunos de los volúmenes y capacidades pulmonares, en especial se logra determinar mediante los volúmenes pulmonares la capacidad residual funcional y el volumen residual, los cuales se pueden ver afectados en pacientes con problemas que produzcan obstrucción de la vía aérea, como es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En los pacientes con EPOC la determinación de la gravedad del atrapamiento de aire y de la hiperinsuflación se relacionan claramente con pronóstico de mortalidad de la misma, pero este no es el caso para la fibrosis pulmonar idiopática objeto de esta evaluación. Por el otro lado mediante los volúmenes se puede determinar la capacidad pulmonar total, que es un parámetro muy utilizado para determinar la gravedad del compromiso pulmonar en los pacientes que presentan enfermedades que producen restricción, como es el caso de las enfermedades intersticiales a la cual pertenece la fibrosis pulmonar.

No existe duda que la medición de los volúmenes pulmonares es el parámetro más adecuado para determinar la gravedad de la restricción, pero no son un criterio para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar y como se puede observar existe una evidencia escasa y de baja calidad que soporte su uso para el seguimiento de la enfermedad.

## 6. Conclusión

La medición de los volúmenes pulmonares es un método complementario a la espirometría para determinar las capacidades y volúmenes pulmonares que ayudan a definir la gravedad de las alteraciones obstructivas, restrictivas o ambas, que está comprometiendo al paciente.

La evidencia existente no soporta su efectividad en la confirmación diagnóstica de la fibrosis pulmonar idiopática, para la cual existen otras pruebas de mayor utilidad diagnóstica.

La evidencia actual no soporta la efectividad del uso de los volúmenes pulmonares como método de seguimiento de la progresión de la enfermedad con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente, ni reducir la mortalidad.

## Bibliografía

1. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810–6.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788–824.
3. Gonzales, Mauricio. Fundación Neumológica Colombiana Guías de práctica clínica. Fibrosis Pulmonar Idiopatica (IFP). *Fund Neumol Colomb*. 2006 Feb;1–8.
4. González-García M, Chamorro J, Jaramillo C, Casas A, Maldonado D. Survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis at the altitude of Bogota (2640 m). *Acta Medica Colomb*. 2014 Jan;39(1):15–20.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):967–72.
6. Ekstrom M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Jan 9 [cited 2014 Jul 8];4(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902328/>
7. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg*. 2005 Apr;49(3):259–65.
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Enero;165(2):277–304.
9. Soares Pires F, Caetano Mota P, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis—Clinical presentation, outcome and baseline prognostic factors in a Portuguese cohort. *Rev Port Pneumol Engl Ed*. 2013 Enero;19(1):19–27.
10. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest*. 1997 Jan;111(1):51–7.

## **Anexos**

### **Anexo 1.** Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

No se hace alusión al registro sanitario ya que esta evaluación de tecnología corresponde a un procedimiento.

**Anexo 2.** Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Pregunta	Desenlace	Puntuación media del grupo
<b>Diagnostico</b>	Confirmación de alteración restrictiva.	No Importante 0%/ <b>Importante 57.14%</b> /Critico 42.84%
	Graduar severidad del trastorno restrictivo.	No Importante 0%/ <b>Importante 71.43%</b> /Critico 28.57%
	Discriminación diagnostica entre enfisema- fibrosis.	No Importante 0%/ <b>Importante 42.86%</b> /Critico 57.14%
<b>Seguimiento</b>	Mortalidad.	No Importante 14.29%/ <b>Importante 42.86%</b> /Critico 42.85%
	Respuesta al tratamiento.	No Importante 14.29%/ <b>Importante 42.86%</b> /Critico 42.85%
	Disnea.	No Importante 0%/ <b>Importante 50%</b> /Critico 50%
	Seguimiento de la progresión de la severidad.	No Importante 14.29%/ <b>Importante 42.86%</b> / Critico 42.85%
	Calidad de vida.	No Importante 16.67%/ <b>Importante 33.33%</b> / Critico 50%

**Anexo 3.** Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 1</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de las búsquedas	14/06/14
Rango de fecha de búsquedas	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	ID      Search Hits
	#1      exp/Plethysmography/ or exp Plethysmography, Whole      Body      18566
	#2      Lung Volume Measurements 8934
	#3      #1 or #2      26922
	#4      Pulmonary Fibrosis/      16008
	#5      (interstitial\$ adj3 (lung\$ or disease\$ or penumon\$)).mp      15550
	#6      (pulmonary\$ or lung\$ or alveoli\$) adj3 (fibrosis\$ or fibrot\$)).mp.      24299
	#7      lung diseases, interstitial/      5851
	#8      exp Pulmonary Fibrosis/      17122
	#7      lung diseases, interstitial/      5851
#8      exp Pulmonary Fibrosis/      17122	
#9      #4 or #5 or #6 or #7 or #8 35168	
#10      #3 and #9      363	
Estrategia de Búsqueda (resultados)	363
Referencias identificadas	26 Seleccionados para evaluación de calidad

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 2</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de las búsquedas	15/06/14
Rango de fecha de búsquedas	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	#1 'interstitial lung disease'/exp 47611
	#2 'fibrosing alveolitis'/exp 10115
	#3 'interstitial pneumonia'/exp 9756
	#4 lung fibrosis'/exp 52087
	#5 (interstitial* NEAR/3 (lung* OR disease* OR pneumon*)):ab,ti 18935
	#6 ((pulmonary* OR lung* OR alveoli*) NEAR/3 (fibros* OR fibrot*)):ab,ti 26922
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 89507
	#8 'body plethysmography'/exp 2512
	#9 'plethysmography'/exp 21502
	#10 'lung volume'/exp 75296
	#11 #8 OR #9 OR #10 94434
	#12 # 7 AND #11 4075
Estrategia de Búsqueda (resultados)	4075
Referencias identificadas	47 Seleccionados para evaluación de calidad

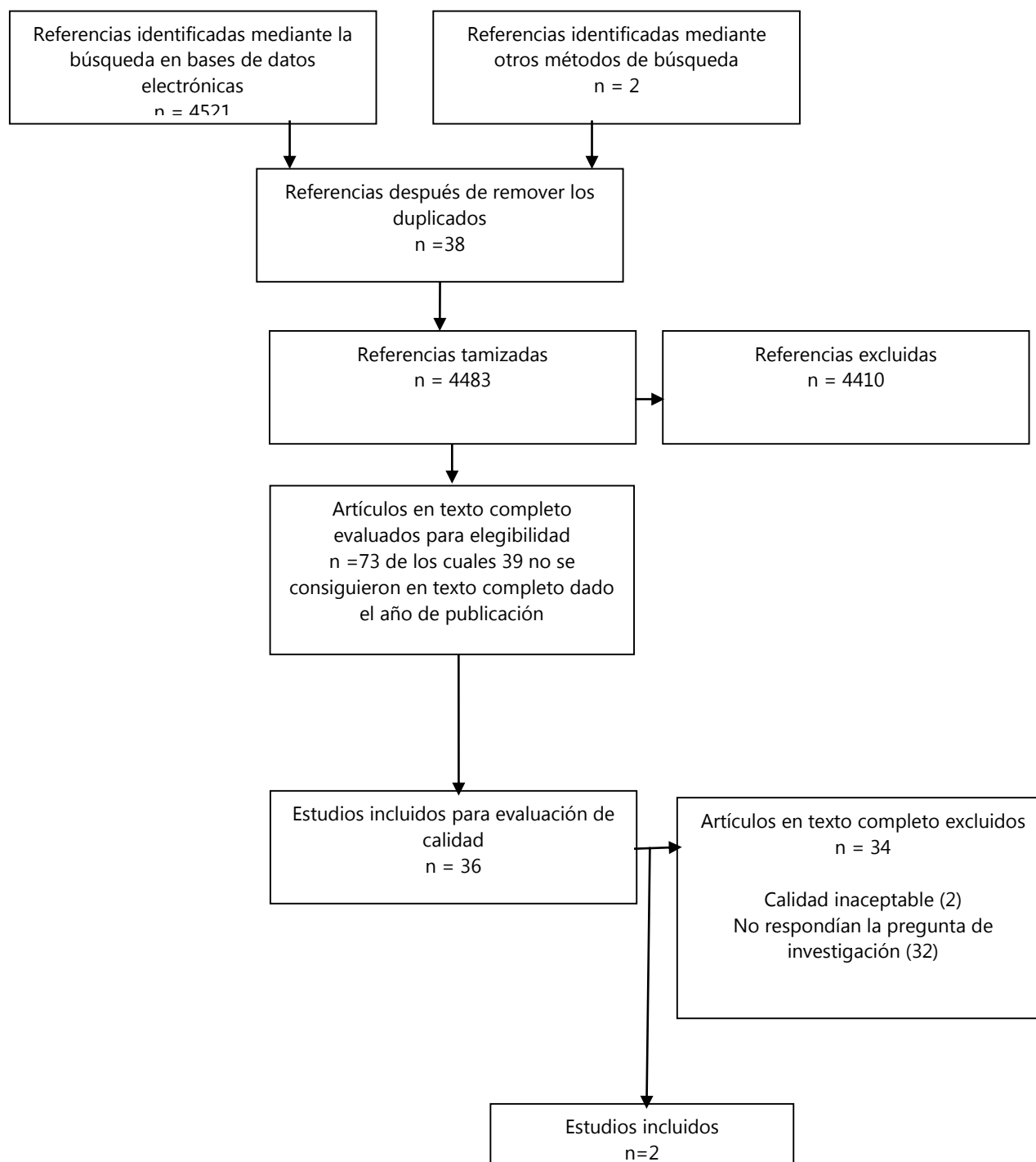


<b>Reporte de búsqueda electrónica No.3</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Lilacs
Fecha de las búsquedas	15/06/14
Rango de fecha de búsquedas	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	ID Fibrosis alveolitis OR intersticial lung disease OR lung fibrosis [Palabras] and Body plethysmography OR Whole Body Plethysmography
Estrategia de Búsqueda (resultados)	0
Referencias identificadas	0 Seleccionados para evaluación de calidad

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 4</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	DARE-HTA-NHS
Plataforma	Ovid
Fecha de las búsquedas	15/06/14
Rango de fecha de búsquedas	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Pulmonary fibrosis.mp.
Estrategia de Búsqueda (resultados)	22
Referencias identificadas	0 Seleccionados para evaluación de calidad

<b>Reporte de búsqueda electrónica No.5</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	COCHRANE LIBRARY
Plataforma	Wiley
Fecha de las búsquedas	20/06/14
Rango de fecha de búsquedas	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	#1 Mesh Descriptor [Pulmonary fibrosis] explode all trees 204 #2 Mesh Descriptor [Lung diseases, intersticial] explode all trees 354 #3 #1 OR #2 504 #4 Mesh Descriptor [Plethysmography] explode all tree 994 #5 Mesh Descriptor [Lung Volumen, Measurements] explode all trees 2836 #6 #4 OR #5 3772 #7 #3 AND #6 61
Estrategia de Búsqueda (resultados)	61
Referencias identificadas	0 Seleccionados para evaluación de calidad

**Anexo 4.** Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de *novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.  
Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.**

Soares Pires F, Caetano Mota P, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis—Clinical presentation, outcome and baseline prognostic factors in a Portuguese cohort. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2013 Enero; 19(1):19–27.

Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest*. 1997 Jan; 111(1):51–7.

**Anexo 6.** Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med.* 2014 May; 108(5):793–9.

Decramer M, Janssens W, Derom E, Joos G, Ninane V, Deman R, et al. Contribution of four common pulmonary function tests to diagnosis of patients with respiratory symptoms: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2013 Nov; 1(9):705–13

Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Johkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H, et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology.* 2013 Jul 1; 18(5):820–6.

Schmidt SL, Tayob N, Han MK, Zappala C, Kervitsky D, Murray S, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest.* 2014 Mar 1; 145(3):579–85.

D'Aquino LC, Rodrigues SCS, Barros JA de, Rubin AS, Rosário Filho NA, Pereira CA de C. Predicting reduced TLC in patients with low FVC and a normal or elevated FEV1/FVC ratio. *J Bras Pneumol.* 2010 Aug; 36(4):460–7.

Jeon K, Chung MP, Lee KS, Chung MJ, Han J, Koh W-J, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2006 Mar; 100(3):451–7.

Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung Volumes and Emphysema in Smokers with Interstitial Lung Abnor  
Bellemare JF, Cordeau MP, Leblanc P, Bellemare F. Thoracic dimensions at maximum lung inflation in normal subjects and in patients with obstructive and restrictive lung diseases. *Chest.* 2001 Feb; 119(2):376–86

Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest.* 1989 Nov; 96(5):1036–42

Casas JP, Abbona H, Robles A, López AM. Volúmenes pulmonares normales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y enfisema. *Medicina (Buenos Aires).* 2008; 68(4):282–4.  
Londner C, Al Dandachi G, Plantier L, Gillet-Juvin K, Chevalier-Bidaud B, Mahut B, et al. Cross-sectional assessment of the relationships between dyspnea domains and lung function in diffuse parenchymal lung disease. *Respiration.* 2014; 87(2):105–12

Thompson MJ, Colebatch HJ. Decreased pulmonary distensibility in fibrosing alveolitis and its relation to decreased lung volume. *Thorax*. 1989 Sep; 44(9):725–31.

Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS. Quantitative Computed Tomographic Indexes in Diffuse Interstitial Lung Disease: Correlation with Physiologic Tests and Computed Tomography Visual Scores. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2011 Mar; 35(2):266–71

Flaherty KR, Andrei A-C, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1; 174(7):803–9.

Marciniuk DD, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG. Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. *J Appl Physiol*. 1994 Aug; 77(2):963–73.

Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim Care Respir J*. 2011 Jun; 20(2):120–7.

Wednesday S net on, 17 a, 2013. Idiopathic pulmonary fibrosis: Correlation between thin-section MSCT findings and pulmonary function test results | STMOPEN.net [Internet]. [Cited 2014 Jul 3]. Available from: <http://www.stmopen.net/idiopathic-pulmonary-fibrosis-correlation-between-thin-section-msct-findings-and-pulmonary-function-test-results/>  
Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of Spirometry in Detecting Volume Restriction in Interstitial Lung Disease Patients. *Respiration*. 2004; 71(4):374–9.

Hughes JMB. Pulmonary function: the basics. *Medicine*. 2008 Mar; 36(3):142–50.  
Kolb M, Collard HR. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Eur Respir Rev*. 2014 Jun; 23(132):220–4

Du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15; 186(8):712–5

Ryerson CJ. Risk prediction and end-points in idiopathic pulmonary fibrosis: one step at a time. *Eur Respir J*. 2014 May 1; 43(5):1237–9

Miller A, Enright PL. PFT interpretive strategies: American Thoracic Society/ European Respiratory Society 2005 guideline gaps. *Respir Care*. 2012

Israël-Biet D, Juvin K, Dang Tran K, Badia A, Cazes A, Delclaux C. Fibrose pulmonaire idiopathique: prise en charge diagnostique et thérapeutique en 2013. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2014; 70(1):108–17. Jan; 57(1):127–133; discussion 133–135

Spagnolo P, Tonelli R, Cocconcelli E, Stefani A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med*. 2012 Nov 12; 7(1):42.

Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: new evidence and an improved standard of care in 2012. *The Lancet*. 2012 Agosto; 380(9842):699–701.

Kirtland SH, Winterbauer RH. Pulmonary function tests and idiopathic pulmonary fibrosis: Simple may be better. *Chest*. 1997 Enero; 111(1):7–8.

Burns DM. TLC in combined restrictive and obstructive lung disease. *CHEST Journal*. 1988; 93(2):225–6

Boushy SF, North LB. Pulmonary function in infiltrative lung disease. *Chest*. 1973 Oct 1; 64(4):448–53.

Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary Function Testing in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2004; 71(3):209–13.

Cherniack RM. Evaluation of respiratory function in health and disease. *Disease-a-Month*. 1992; 38(7):510–76.

Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest*. 1997 Jan; 111(1):51–7

Peacock A, Valind S, Hughes JMB, Alchanat M, Sopwith T, Turner-Warwick M. A non-invasive method for estimation of lung tissue volume in patients with fibrosing lung disease: comparison with lung density measurement by positron transmission tomography. *The Lancet*. 1984; 324(8406):785–7.

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 Jan; 157(1):199–203.

**Anexo 7.** Calidad de los estudios de cohortes analíticas incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

<b>Autor, título, año de publicación</b>	Soares Pires F, Caetano Mota P, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis—Clinical presentation, outcome and baseline prognostic factors in a Portuguese cohort. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). 2013 Enero; 19(1):19–27.
<b>Diseño</b>	Cohortes
<b>Población</b>	81 pacientes diagnosticados con Fibrosis pulmonar idiopática fueron incluidos, de estos 56 (69.1%) eran hombres y 25 (30.9%) mujeres.
<b>Lugar</b>	Hospital de São João, Oporto, Portugal
<b>Comparaciones</b>	No hubo comparación, se evaluaron las características de los pacientes diagnosticados con fibrosis pulmonar idiopática.
<b>Desenlace</b>	Características de los pacientes al momento del diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática; determinó FVC FEV1 FEV1/FVC TLC DLCO PaO2 PaCO2 6MWT distance (m) 6MWT Min SatO2 Fibrotic score La presencia o ausencia de hipertensión pulmonar
<b>Tamaño de muestra</b>	81 pacientes
<b>Tiempo de seguimiento</b>	No se hizo seguimiento
<b>Perdidas (%)</b>	0
<b>Técnicas para el control de la confusión</b>	N/A
<b>Fuentes de financiación</b>	No determinada



<b>Autor, título, año de publicación</b>	Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? Chest. 1997 Jan; 111(1):51-7.
<b>Diseño</b>	Otros
<b>Población</b>	99 Pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.
<b>Lugar</b>	Chest Hospital Heckeshorn, Pneumological Department II, Berlin, Germany.
<b>Objetivo del estudio</b>	Evaluar las pruebas de función pulmonar en pacientes con FPI.
<b>Comparaciones</b>	Tiempo de seguimiento No se hizo seguimiento
<b>Tamaño de muestra</b>	99 pacientes
<b>Fuentes de financiación</b>	Esta investigación fue financiada como parte del "Verein zur Forderung Der Pneumologie und Thoraxchirurgie in Berlin Heckeshorn." Manuscrito revisado el 29 de Enero de 1996, acetado en agosto 14 de 1996.
<b>Conclusiones</b>	En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes mostraron una reducción de la capacidad pulmonar total (TLC) de $79,2 \pm 21,1\%$ , una tensión arterial de oxígeno (PaO <sub>2</sub> ) considerada patológica en el 63%, una disminución significativa de PaO <sub>2</sub> con $11,8 \pm 12,1$ mm Hg y un aumento de la diferencia alveolar-arterial de oxígeno con un $46,4 \pm 16,4$ (12,2-76,8) mm Hg durante el ejercicio en bicicleta. Una baja tasa de supervivencia se asoció con una edad mayor de 50 años, un valor reducido a más de 2 DE por debajo de los valores predichos de TLC solo, o en combinación con una reducida Capacidad Vital.