

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**

**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

*Tesis para optar por el grado académico de*

*Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**ANÁLISIS EXHAUSTIVO DE LOS  
TRATAMIENTOS PARA LA FIBROSIS  
PULMONAR: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA, 2024**

**CATALINA QUESADA STELLER**

**Tutor: DR. MAXIN CUBERO DOUDINSKEI**

2024

## **Tabla de contenido**

ÍNDICE DE TABLAS .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS .....	6
DEDICATORIA.....	7
AGRADECIMIENTO .....	8
RESUMEN .....	9
ABSTRACT .....	10
CAPÍTULO I .....	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	12
1.1.1 Antecedentes del problema.....	12
1.1.2 Delimitación del problema .....	14
1.1.3 Justificación .....	15
1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN .....	17
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	17
1.3.1. Objetivo General.....	17
1.3.2. Objetivos Específico.....	17
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	18
1.4.1. Alcances de la investigación mediante la recolección .....	18
1.4.2. Limitaciones de la Investigación .....	19
CAPÍTULO II.....	20
CONTEXTO TEÓRICO- CONCEPTUAL.....	21

	2
1.1 VIAS RESPIRATORIAS .....	21
1.2 HISTOLOGÍA PULMONAR.....	21
1.3 FUNCIONES PULMONARES.....	22
1.4 ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIAL DIFUSA.....	23
1.5 FIBROSIS PULMONAR .....	24
1.5.1 Definición .....	24
1.5.2 Epidemiología.....	25
1.5.3 Patogenia.....	26
1.5.4 Aspectos genéticos.....	28
1.5.5 Aspectos clínicos .....	28
1.5.6 Exacerbaciones agudas de la FPI.....	30
1.5.7 Diagnóstico .....	31
1.5.8 Pruebas diagnósticas.....	34
1.5.9 Tratamiento .....	35
1.5.9.1 Tratamiento farmacológico.....	35
1.5.9.1 Tratamiento no farmacológico.....	36
1.5.10 Comorbilidades.....	37
1.5.11 Progresión de la enfermedad.....	38
1.5.12. Pronóstico .....	39
CAPÍTULO III.....	40

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN .....	41
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	41
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO .....	42
3.3.1 Área de estudio .....	43
3.3.2 Fuentes de información.....	43
3.3.3 Población .....	43
3.3.4 Muestra .....	44
3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	49
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	50
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	50
3.5.1 PRISMA .....	50
3.5.2 Pasos de la revisión sistemática.....	51
3.5.3 Evaluación de la calidad y sesgos.....	52
3.5.4 TERMINOLOGÍA, DESCRIPTORES Y PALABRAS CLAVES .....	54
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	54
3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	54
3.7.1 Revisión bibliográfica.....	55
3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS .....	55
3.9. ANÁLISIS DE DATOS .....	56
3.9.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	56

CAPÍTULO IV .....	58
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	59
CAPÍTULO V.....	65
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	66
CAPÍTULO VI .....	80
6.1 CONCLUSIONES.....	81
6.2 RECOMENDACIONES.....	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	84
GLOSARIO Y ABREVIATURAS .....	99
GLOSARIO .....	100
ANEXOS .....	102
ANEXO 1: DECLARACIÓN JURADA.....	103
ANEXO 2: CARTA DEL TUTOR.....	104
ANEXO 3: CARTA DEL LECTOR .....	105
ANEXO 4: CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN .....	106

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1. Biomarcadores en la FPI

Tabla N°2. Criterios diagnósticos de FPP

Tabla N°3. Aspectos relevantes de la anamnesis de la FPI.

Tabla N°4. Resultados de la búsqueda por palabra clave en cada base de datos

Tabla N°5. Resultados incluidos en la revisión sistemática por base de datos y terminología.

Tabla N°6. Criterios de inclusión y exclusión de artículos para la investigación.

Tabla N°7. Niveles de evidencia según Oxford.

Tabla N°8. Terminología, descriptores y palabras claves utilizadas para la búsqueda.

Tabla N° 9. Artículos científicos del año 2021 publicado en cada base de datos.

Tabla N° 10. Artículos científicos del año 2022 publicado en cada base de datos.

Tabla N° 11. Artículos científicos del año 2023 publicado en cada base de datos.

Tabla N° 12. Artículos científicos del año 2024 publicado en cada base de datos.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1. Fenotipos de FPI.

Figura N°2. Abordaje de tratamiento de FPI.

Figura N°3. Diagrama de flujo PRISMA de los resultados encontrados en la búsqueda.

Figura N°4. Resultados de la búsqueda por bases de datos.

Figura N°5. Niveles de evidencia Oxford.

## **DEDICATORIA**

Dedico este proyecto con mucho amor a mis padres Rose Mary Steller y Carlos Quesada, quienes siempre han creído en mis capacidades y con su ejemplo de sacrificio han sido mi inspiración para alcanzar todos mis propósitos, y gracias por darme la oportunidad de estudiar la carrera que desde niña soñé.

A mis hermanos, David y Esteban quienes siempre me han impulsado a cumplir todas mis metas y me han ayudado con cariño en todo lo que siempre he necesitado.

Y a mi abuela Nuemy Hidalgo por ser fuente de inspiración para mis siguientes metas.

*Esto es por y para ustedes...*

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente, agradezco a Dios por brindarme la vida y a toda mi familia, pero especialmente a mis padres y mis hermanos David y Esteban, quienes han sido mi motor desde el momento en el que decidí estudiar medicina y con su apoyo incondicional han sido siempre parte fundamental de este proceso, el cual no fue fácil, pero cada día confirmo que amo esta carrera.

A mi amiga y excompañera de carrera Melanie Retana por motivarme durante todo el proceso de formación académica.

Y a mi tutor Dr. Maxin Cubero Doudinskei por su acompañamiento y retroalimentación durante este proceso de investigación, lo que me permitió concluir de la mejor manera.

Y a todos los doctores que han contribuido de diferentes maneras en mi formación como médico, muchas gracias...

## RESUMEN

**Introducción:** Análisis exhaustivo de los tratamientos para la fibrosis pulmonar: una revisión sistemática, 2024. En esta investigación se abordará el manejo de pacientes con esta patología dentro del cual se detallará las opciones farmacológicas, no farmacológicas y el abordaje de comorbilidades con el fin de brindar calidad de vida de los pacientes. **Objetivo general:** Realizar una revisión sistemática del tratamiento en la enfermedad fibrosis pulmonar, 2024.

**Metodología:** En esta investigación se realizó una búsqueda de artículos científicos en tres bases de datos (PubMed, Scielo, EBSCO) sobre el tratamiento de la fibrosis pulmonar, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 730 artículos en total de los cuales se seleccionaron 18 artículos para la elaboración de este estudio. **Resultados y discusión:** por medio de la revisión de los articulo seleccionados respecto al tema del tratamiento de la fibrosis pulmonar la gran mayoría se refiere al tratamiento antifibrótico que tiene como principal objetivo atenuar la progresión de esta patología. Además, se refiere al manejo integral e individualizado del tratamiento. Se describe las opciones no farmacológicas disponibles actualmente, los cuales buscan como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes. **Conclusiones:** A pesar de las limitaciones para realizar el presente estudio, con base a los hallazgos de la búsqueda en la base de datos se puede concluir que las investigaciones existentes se han enfocado en gran medida en el tratamiento de base con los antifibróticos, lo que impide la extensión del estudio. **Palabras clave:** fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial difusa, neumonía intersticial usual, Asociación Latinoamericana de Tórax, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Comprehensive analysis of treatments for pulmonary fibrosis: a systematic review, 2024. This research will address the management of patients with this pathology, detailing the pharmacological and non-pharmacological options and the approach to comorbidities to provide quality of life to patients. **General objective:** To carry out a systematic review of the treatment for pulmonary fibrosis disease, 2024. **Methodology:** In this research, a search for scientific articles was carried out in three databases (PubMed, Scielo, EBSCO) on the treatment of pulmonary fibrosis, meeting the inclusion and exclusion criteria, 730 articles were obtained in total, of which 18 articles were selected for the preparation of this study. **Results and discussion:** Through the review of the selected articles regarding the topic of the treatment of pulmonary fibrosis, the vast majority refer to antifibrotic treatment, whose main objective is to attenuate the progression of this pathology. In addition, it refers to the comprehensive and individualized management of the treatment. The currently available non-pharmacological options are described, which aim to improve the quality of life of patients. **Conclusions:** Despite the limitations to carry out the present study, based on the findings of the database search it can be concluded that existing research has largely focused on the basic treatment with antifibrotics, which prevents the extension of the study. **Keywords:** idiopathic pulmonary fibrosis, diffuse interstitial lung disease, usual interstitial pneumonia, Latin American Thoracic Association, chronic obstructive pulmonary disease.

**CAPÍTULO I**  
**EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Este apartado se plantea los antecedentes nacionales como internacionales, los cuales se establecen a partir de artículos relacionados con el tema de investigación, además se expone la delimitación del problema y la justificación.

### **1.1.1 Antecedentes del problema.**

La fibrosis pulmonar conocida por sus siglas como FP es considerada una patología crónica y con características de gravedad afectando principalmente el tejido que recubren los alveolos pulmonares, esto debido a que se vuelven gruesos por razones aun no identificadas, formando así cicatrices imborrables conocidas como fibrosis dando origen a su nombre, generando así el cuadro de dificultad respiratorio propio de esta enfermedad. (Salinas, 2019)

En estudios se ha delimitado que dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es considerada un ente clínico con características propias y bien establecidas que se centra en el sistema respiratorio específicamente pulmón y en el cual al momento de realizar un estudio histológico de forma detallada este presenta un modelo histológico de tipo neumonía intersticial usual (NIU) aspecto que permite diferenciarlo de los demás entes respiratorios. (Espinosa, 2018)

Estas lesiones generadas por múltiples mecanismos se caracterizan por ser cicatrices con depósito de colágeno y endurecimiento de los pulmones específicamente en los alveolos genera un cuadro disnea y muerte en los 3 – 4 años posteriores al inicio de los síntomas. (Tsvytk T et al, 2021)

La FPI es considerada una enfermedad con altos índices de morbilidad y mortalidad, los cuales continúan en aumento, como lo demuestran la información brindada por el Sistema Nacional

de Estadísticas Vitales de los Estados Unidos quienes indican que del 2000 al 2017 se da un aumento de 9.85%, estas tasas son más altas en los hombres y aumentan con la edad, mientras que las tasas de mortalidad cambio de 1.66 por cada 100000 personas en 1979 a 8.29 en el año 2016. (Montesi, S et al, 2021)

La incidencia y prevalencia de la FPI aumentan con la edad y suele presentarse en la sexta y séptima década de vida, es decir es poco común la presencia de esta patología en personas menores de 50 años. Según las estimaciones realizadas en los últimos años la incidencia oscila entre tres y nueve casos por cada 100 000 habitantes al año en Europa y América del Norte. (Talmadge et al, 2015)

El manejo según estudios recomienda un enfoque de tipo integral, es decir con un diagnóstico preciso con una minuciosa revisión multidisciplinaria en la que se pueden brindar un manejo oportuno de las comorbilidades que se presentan con mayor frecuencia en esta enfermedad como: reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño, cuadros de depresión, cumplimiento de esquemas de vacunación; además de la educación al paciente para rehabilitación pulmonar y valoración para trasplante pulmonar encuadro severos de la enfermedad. (Wolters et al 2014).

De los pacientes que presentan fibrosis pulmonar aproximadamente un 30% es de aparición esporádica o con antecedentes familiares se encuentran estrechamente relacionada componentes genéticos predisponentes que aumentan considerablemente el riesgo a presentar esta patología, los que han sido identificados en las vías de la telomerasa y los telómeros. (Raghu, et al, 2018)

En Estados Unidos se determinó que la FPI familiar representa el 0,5 y el 2% de todos los casos, sin embargo, se identificó que existe inflamación pulmonar en miembros no afectados con FPI.

La representación más amplia de fibrosis pulmonar familiar identificó 111 casos con 309

familiares afectados, por lo que a partir de este estudio se logró determinar un patrón de transmisión vertical autosómica dominante. (Meltzer, & Noble, 2008)

A partir de múltiples estudios realizados durante los últimos años, se ha logrado identificar un notorio aumento en la incidencia y prevalencia de FPI, sin embargo, esto puede deberse a diagnósticos de forma incidental por medio de tomografías axial computarizadas (TAC). (ATS, 2018)

En América Latina la existencia de datos hasta el año 2014 eran casi nula por lo que la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) plantea realizar un registro de todos los pacientes que presentan FPI, estudio que se llama: REFIPI, catalogado como un estudio de tipo multicéntrico, multinacional, transversal y descriptivo, contar con esta información permitiría un enfoque individualizado y oportuno. (Roldán et al, 2022)

En conclusión, es necesario realizar un diagnóstico más temprano que sea de carácter no invasivo para de esta forma no solo estratificar el grado de la enfermedad que presenta el paciente, si no también brindar un enfoque de tipo integral.

### **1.1.2 Delimitación del problema**

Esta investigación se basa en artículos científicos que respalden el tema tratamiento en la enfermedad fibrosis pulmonar durante el año 2024, es decir lo referente a medidas farmacológicas disponibles actualmente a nivel mundial, se abordan las medidas alternativas con los que se disponen para esta enfermedad y además se detallara el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

Los artículos científicos que se emplearon en esta investigación son de carácter científico, los cuales pueden estar en idioma español o inglés, pero relacionados con el tema anteriormente mencionado.

Por otro lado, se excluyen libros físicos y electrónicos, resúmenes de congresos, conferencias, discusiones, mini reseñas, guías, comunicaciones cortas, publicaciones académicas de tipo tesis teórica doctoral resúmenes y noticias tanto nacionales como internacionales. Los únicos artículos seleccionados son del idioma inglés y español.

La investigación se lleva a cabo desde 2021 al 2024, es decir se utilizan artículos o estudios científicos de este periodo, para los cuales se emplean filtros y criterios de exclusión e inclusión para evitar sesgos y duplicados, la cantidad de artículos incluidos es de 18.

### **1.1.3 Justificación**

Las enfermedades crónicas se consideran una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo, estando relacionada directamente con múltiples factores de riesgo, modificables y no modificables dentro de los cuales se pueden mencionar: el sedentarismo, la edad, el tabaquismo, la hipertensión arterial e inadecuados hábitos alimenticios (Vázquez-García, et al, 2014).

Por lo anterior es que la fibrosis pulmonar al ser catalogada como una enfermedad crónica, es decir que es una condición médica que se presenta de forma persistente por un periodo de varios meses y que empeora con el tiempo por lo que resulta necesario conocer los tipos de factores de riesgo que pueden desencadenar esta patología, los cuales no solo pueden contribuir en sintomatología de cada paciente si no también en el pronóstico de vida.

La Fundación Europea del Pulmón (2014) ha establecido que las enfermedades pulmonares se han catalogado como uno de los problemas de salud mundial causando hasta la sexta parte de todas las muertes en el mundo. Según lo publicado por el Ministerio de Salud de Costa Rica en el año 2013 aproximadamente 800 muertes al año corresponden a enfermedades respiratorias, estas cifras aumentan en pacientes mayores de 50 años.

Sisson et al (2015) indica que las enfermedades pulmonares se pueden clasificar de acuerdo con el sitio de lesión de la vía respiratoria generando de esta forma:

1. Enfermedades pulmonares obstructivas dentro de las que se pueden mencionar asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
2. Enfermedades pulmonares restrictivas en las que se evidencia lesión del parénquima pulmonar dentro de las que se puede mencionar: fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de dificultad respiratoria aguda y enfermedad vascular pulmonar.

Existen múltiples ensayos clínicos a nivel mundial para lograr determinar una cura a esta enfermedad, sin embargo, estos aún no han arrojado resultados satisfactorios, por lo que resulta necesario conocer el tratamiento farmacológico y alternativo con el fin de brindar una adecuada calidad de vida a estos pacientes.

La población adulta mayor es la más afectada por lo que resulta necesario conocer los aspectos más relevantes sobre el manejo de esta enfermedad, por lo que esta debe estar en la lista de diagnóstico diferencial en pacientes que presentan síntomas respiratorios.

Otro aspecto importante es realizar una adecuada historia clínica y examen físico con el fin de brindar el diagnóstico oportuno e integral, pero sin dejar de lado que tienen un impacto muy importante sobre las poblaciones en situación de vulnerabilidad económica y social.

A partir de lo anterior esta revisión sistemática tiene como objetivo centralizar las opciones de tratamiento con la que se cuenta actualmente en Costa Rica y el mundo.

## **1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los tratamientos disponibles en la enfermedad de fibrosis pulmonar?

## **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1. Objetivo General**

Realizar una revisión sistemática del tratamiento en la enfermedad fibrosis pulmonar,  
2024

### **1.3.2. Objetivos Específico**

- Estudiar las opciones farmacológicas en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, según la bibliografía revisada
- Identificar las opciones no farmacológicas disponibles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar a partir de artículos científicos revisados
- Determinar según el análisis de los artículos revisados los efectos secundarios del tratamiento farmacológico.
- Mencionar el abordaje multidisciplinario adecuado en las comorbilidades que presentan los pacientes con FP.

## 1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

### 1.4.1. Alcances de la investigación mediante la recolección

- Mediante la recolección de información en las bases de datos anteriormente establecidas, la presente investigación permite analizar el abordaje de pacientes con fibrosis pulmonar y otros temas secundarios como la patogénesis, epidemiología y diagnóstico de esta enfermedad.
- Así mismo se busca identificar las principales medidas farmacológicas y no farmacológicas disponibles actualmente a nivel mundial, su eficacia y principales efectos adversos, esto con el fin de brindar información oportuna y actualizada a los profesionales en salud.
- Con este estudio se ha logrado determinar que estos fármacos antifibróticos tiene como principal objetivo el enlentecer la progresión de la enfermedad, siendo este el único tratamiento disponible actualmente.
- La fibrosis pulmonar a pesar de ser una enfermedad que no se presenta con alta frecuencia y no tener un gran impacto a nivel mundial comprándolo con otras enfermedades, resulta necesario conocer las terapias farmacológicas y alternativas no farmacológicas con los que disponen estos pacientes y sus cuidadores.
- Además, como parte de otro alcance se conoce que a nivel de investigaciones nacionales la fibrosis pulmonar no es un tema tratado de gran importancia, por lo que esta investigación podría iniciar nueva información con respecto al manejo integral de pacientes con esta enfermedad.
- Pese a los hallazgos, el estudio presento diversas limitaciones, principalmente la limitada literatura que hace mención del tratamiento de la fibrosis pulmonar, por lo que

pese a que este estudio realiza un acercamiento que abre paso a nuevas investigaciones, resulta importante ampliar la cantidad de datos recolectados para generalizar los resultados.

#### **1.4.2. Limitaciones de la Investigación**

- En cuanto a las limitaciones que se encuentran en esta investigación es la poca cantidad de artículos científicos que se encuentran disponibles en las bases de datos seleccionadas y muchos de ellos son artículos que se basan en estudios experimentales en animales, los cuales forman parte de los criterios de exclusión.
- Otra limitación es que no se encontró en las bases de datos información específica de la fibrosis pulmonar en Costa Rica si existen noticias sobre el manejo de esta enfermedad.
- Al mismo tiempo como parte de una limitación es la presencia de artículos científicos los cuales a pesar de que se desarrolla información valiosa, actualizada y precisa estos no se encontraban completos o se debe pagar para poder ser leídos en línea.

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**

## **CONTEXTO TEÓRICO- CONCEPTUAL**

### **1.1 VIAS RESPIRATORIAS**

El sistema respiratorio tiene como principal función la oxigenación de la sangre, anatómicamente este se encuentra dividido por la vía aérea superior (extratorácica) e inferior (intratorácica). La primera de ellas se encuentra conformada por nariz, faringe y laringe; mientras que las vías inferiores están conformadas por tráquea, bronquios y alveolos. (Sánchez & Concha, 2018)

La tráquea se divide en 2 bronquios cada uno de ellos ingresa a cada lóbulo pulmonar y se ramifica múltiples veces y en menor tamaño formando los bronquiolos, estos tienen como función calentar y humidificar el aire inspirado durante cada ciclo respiratorio, es decir a nivel funcional existe una zona conocida como conducción que se divide en 2 la tráquea y las primeras 16 ramificaciones. (Flood et al, 2019)

El lugar donde se genera el intercambio gaseoso corresponde a una estructura conformada por células especializadas que forman sacos de aire llamadas alveolos. Esta zona tiene su propia circulación separada y distinta, denominada circulación pulmonar. Los capilares pulmonares ocupan del 70 al 80% de la superficie alveolar, lo que los convierte en el órgano con la red capilar más extensa en el cuerpo. (Flood et al, 2019)

### **1.2 HISTOLOGÍA PULMONAR**

El sistema respiratorio se encuentra conformado por múltiples epitelios especializados, el primero de ellos es un epitelio pseudoestratificado que se transforma hacia distal en uno cuboidal para finalmente terminar siendo escamoso. La tráquea y los bronquios se encuentran conformadas por células calciformes que generan mucina, los bronquiolos se encuentran

conformados por células epiteliales que secretan proteínas del surfactante, lípidos, glicoproteínas y moduladores de inflamación. (Sánchez & Concha, 2018)

La capa submucosa se encuentra conformada por cartílago y glándulas submucosas esto hasta los bronquios, mientras que el musculo liso se encuentra hasta bronquiolos terminales y en los alveolos desaparecen las fibras de musculo liso. (Sánchez & Concha, 2018)

Los alveolos están conformados por tres componentes:

1. Endotelio capilar y la membrana basal.
2. Intersticio pulmonar que mantiene la integridad anatómica de este tejido con fibras de tejido conectivo a base de colágeno que generan soporte y contiene algunos fibroblastos, células musculares lisas y mastocitos.
3. Epitelio alveolar, 95% del cual consiste en neumocitos tipo I y neumocitos tipo II. (Flood et al, 2019)

### **1.3 FUNCIONES PULMONARES**

Son muchas las funciones pulmonares, pero la principal es el intercambio gaseoso, el cual se lleva a cabo por medio de la unidad funcional acino alveolo esto además gracias a la interacción de las vías respiratorias y la caja torácica; otras funciones a considerar son las llamadas no respiratorias como el equilibrio acido base, fonación y defensa. (Sánchez & Concha, 2018)

Los pulmones se encargan de una de las funciones vitales en el ser humano como lo es la respiración, esta se lleva a cabo al momento en el que se toma oxígeno del aire ambiente y son eliminados del cuerpo en forma de dióxido de carbono.

El intercambio de gases pulmonares depende de una adecuada ventilación, el proceso de respiración depende de la expansión y contracción de los pulmones. Durante el proceso de

inhalación normal se da la contracción activa del diafragma y los músculos intercostales externos de la caja torácica quienes atraen el aire hacia los pulmones. (Flood et al, 2019)

#### **1.4 ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIAL DIFUSA**

Las enfermedades pulmonares intersticial difusa (EPID) son un grupo muy variado de patologías que comparten ciertas características en aspectos clínicos, radiológicos y funcionales; asociadas a más de 200 entidades diferentes con grados variables de inflamación y fibrosis, dentro de estas se encuentra la fibrosis pulmonar la cual se divide múltiples clases. (Rodríguez, 2015)

Por lo anterior se puede establecer que las EPID han sido catalogadas como un grupo heterogéneo de entidades patológicas con compromiso pulmonar difuso asociado por múltiples comorbilidades estrechamente relacionadas con la mortalidad en estos pacientes. (Salinas et al, 2019)

Esta clasificación se estableció de acuerdo con la etiología como son: las relacionadas con enfermedades autoinmune, las generadas por agentes externos, el grupo de misceláneas y las neumonías intersticiales idiopáticas, las cuales como indican su nombre son aquellas en las que se desconoce la causa. (Salinas et al, 2019)

La FPI es la enfermedad con mayor prevalencia dentro de las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de aparición espontánea o también conocidas como neumonías intersticiales idiopáticas (PII), sin embargo, esta no es la única que forma parte del grupo de PII ya que se incluyen:

- Neumonía intersticial inespecífica (NSIP)

- Neumonía intersticial descamativa (DIP)
- Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la bronquiolitis respiratoria (RB-EPI)
- Neumonía intersticial aguda (AIP)
- Neumonía intersticial linfocítica (LIP)
- Neumonía organizada criptogénica (COP). (Talmadge, 2024)

## **1.5 FIBROSIS PULMONAR**

### **1.5.1 Definición**

La Fibrosis Pulmonar Idiopática se define como: “Una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica de aparición espontánea (idiopática) limitada al pulmón y asociada con patrones característicos de neumonía intersticial (UIP) habituales en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y la histología pulmonar”. (Talmadge, 2024)

La FPI es la más común de todas las mencionadas anteriormente y catalogada como una enfermedad con un deficiente pronóstico clínico y progresiva; la EPID secundaria a sarcoidosis prosigue en orden de importancia. (Rodríguez, 2015)

En las guías de práctica clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT se menciona el término fibrosis pulmonar progresiva (FPP) sin embargo resulta importante mencionar que se refiere aquellas EPID, pero no para FPI con signos radiográficos de fibrosis y un notorio empeoramiento clínico, es importante recalcar que la FPP no es considerada una entidad concreta, sino más bien el empeoramiento de un cuadro clínico ya establecido que se da en la mayoría de las EPID. (ATS,

2018). Dentro de los criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar progresiva se pueden mencionar los siguientes:

Tabla N°1: Criterios diagnósticos de la FPP

Un paciente con una EPID, diferente a la FPI, con evidencia radiológica de fibrosis puede ser considerado FPP si en el último año presenta dos de los tres siguientes criterios, en ausencia de una explicación alternativa:		
1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios	2. Empeoramiento funcional	3. Empeoramiento radiológico
	Caída del valor absoluto de la capacidad vital forzada (FVC) $\geq 5\%$	Incremento en la extensión o en la gravedad de las bronquiectasias de tracción
	Caída del valor absoluto de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) $\geq 10\%$	Aparición de nuevas áreas de vidrio deslustrado con bronquiectasias de tracción
		Aparición de reticulación fina
		Mayor extensión de la reticulación

Fuente: Margallo et al, 2023

### 1.5.2 Epidemiología

Por estudios se ha logrado determinar diversos aspectos epidemiológicos a nivel mundial los cuales arrojan resultados que muestra una incidencia y prevalencia de la FPI de 0.09 y 1.30 por cada 10000 personas y se encuentra en continuo aumento.; los países que presenta mayores índices de prevalencia se encuentra Estados Unidos, Corea del Sur y Canadá. (Mei Q, et al 2022)

Esta enfermedad es la de peor pronóstico dentro de todas las EPI, que presentan una vida media que varía entre 2 y 3 años. (Villarreal-Bustamante et al., 2018)

En los Estados Unidos la mortalidad en 2003 fue de 61.2 muertes por 100.000 hab. en varones y 54.5 en mujeres y de estos el 60% de los casos la causa de muerte fue progresión de la enfermedad. Las personas  $\geq$  de 75 años presentan las cifras de incidencia y prevalencia más altas entre 71 y 271 por 100.000 habitantes para los hombres y 67 y 266 por 100.000 para mujeres. (Undurraga A, 2015)

### **1.5.3 Patogenia**

La FPI se caracteriza porque la patogenia es compleja esto debido a que una de las teorías iniciales basada en modelos animales, se menciona que el origen es de carácter inflamatorio, el cual con lleva de forma secuencial a una respuesta de tipo fibrótica, sin embargo, el modelo más reconocido actualmente es basado en que las células epiteliales alveolares, aberrantemente activadas, conducen a la proliferación de fibroblastos y su diferenciación a miofibroblastos que depositan cantidades excesivas de matriz extracelular y destruyen irreversiblemente la arquitectura pulmonar. (Reyes, 2019)

En condiciones normales estas lesiones sobre las células del epitelio alveolar provocan la migración de células inflamatorias y fibroblastos con el consecuente desarrollo de matriz extracelular (MEC) quienes se encarga de la reparación, sin embargo, esto sería una acción rápida y temporal ya que luego estos fibroblastos son eliminados por apoptosis celular. (Margallo et al, 2023)

El huésped genéticamente susceptible, la exposición a agentes nocivos puede dar lugar a alteraciones fenotípicas de las células estructurales. Esto genera interacciones celulares

aberrantes que con llevan a fibrosis. A pesar del desentrañamiento de varios mecanismos centrales de la fibrosis, los datos emergentes han generado nuevas áreas de interés. (Wim, 2013) Debido a este daño tisular las células epiteliales secretan factores de crecimiento y citocinas, siendo el de mayor frecuencia el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) que genera la proliferación de fibroblastos y la diferenciación de estos en miofibroblasto, los cuales generarán MEC quienes tendrán una resistencia a la apoptosis celular generando de esta forma la patogenia típica de esta enfermedad. (Margallo et al, 2023)

Dentro de la etiología de esta enfermedad se ha establecido la inhalación de partículas, considerando el tabaquismo el principal factor de riesgo inclusive en relación proporcional de cantidad – respuesta, otros factores es la exposición ocupacional y ambiental donde se incluyen polvos orgánicos, metálicos, minerales, madera o amianto. (Margallo et al, 2023)

Los biomarcadores en FPI aún se encuentran en estudio, sin embargo, en el futuro estos serán de gran importancia en el diagnostico, pronostico y valoración del manejo terapéutico, actualmente son 4 las áreas en las que se están basando el estudio de estos marcadores:

Tabla N°2 Biomarcadores en FPI.

Disfunción epitelial	Expresión de la matriz extracelular	Regulación sistema inmune	Aspectos genéticos
KL6, SP-A, SP-D, CC16, YKL40	MMP1, MMP7, LOXL2	CCL18, IL-6, Osteopontina	Polimorfismos MUC5B, alteraciones telómeros

Fuente: García et al, 2022

A pesar de los múltiples estudios hasta el día de hoy ninguno de los biomarcadores han arrojado un valor diagnostico significativo, esto se debe principalmente a que aún no es posible diferenciar entre las EPI existentes. (García et al, 2022)

#### **1.5.4 Aspectos genéticos**

La FPI posee una base genética, sin embargo, esta aún no se ha logrado comprender completamente, estas variantes comunes se relacionan con una pequeña fracción del riesgo de enfermedad, estos son los loci cerca de MUC5B y TERT, quienes conforman el componente proteico de la telomerasa<sup>3</sup> considerada como una enzima que se encarga de la añadidura de desoxirribonucleótidos a los extremos de los telómeros.

Las mutaciones codificantes raras en TERT se han identificado en aproximadamente un 15% de los parientes de fibrosis pulmonar familiar y muestran transmisión autosómica dominante.

Además, se ha logrado determinar que los portadores de las mutaciones PARN y RTEL1 tenían longitudes de telómeros leucocitarios más cortas, lo que genera una herencia epigenética de telómeros cortos en los miembros de la familia, lo cuales manifiestan aproximadamente el 7% de la fibrosis pulmonar familiar, con lo anterior se confirma el vínculo existente entre la fibrosis pulmonar y la disfunción de los telómeros. (Bridget et al, 2015)

#### **1.5.5 Aspectos clínicos**

La FPI por sus características fibrosantes ha sido catalogada como una enfermedad con deficiente pronóstico esto debido a que presentan mayores alteraciones en la función pulmonar que el resto de las enfermedades EPI, además, estos pacientes suele presentar disnea, tos generalmente no productiva y deterioro progresivo de la tolerancia al ejercicio y a las actividades de la vida diaria; lo que con lleva a un compromiso a nivel psicológico y de interacción social provocado directamente por esta limitación física.

Para la valoración y seguimiento de estos síntomas se puede realizar utilizando mediciones como:

- Capacidad funcional por medio de la prueba de marcha de los 6 minutos (6MWT)
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF 1)
- Capacidad vital forzada (CVF)
- Difusión de monóxido de carbono (DLCO)
- CVRS por medio de cuestionarios y evaluación de la disnea. (Villaruel-Bustamante et al., 2018)

Los pacientes con FPI al realizar el examen físico presentan crepitaciones a nivel de las bases de forma bilaterales en más del 70% e hipocratismo digital en aproximadamente un 20% de todos los pacientes. (Undurraga A, 2015)

La insuficiencia respiratoria generalmente ocurre dentro de los 3 a 7 años, sin embargo, es una entidad que muestra diferentes formas de presentación clínica, la cual influye en el pronóstico del paciente, de ahí que actualmente se reconocen diferentes fenotipos de esta. Pacientes con progresión rápida “progresores rápidos”: Una minoría de pacientes, entre un 10% a 15% presentan un deterioro rápido de los síntomas y la función pulmonar. (Undurraga A, 2015)

FPI con enfisema “síndrome combinado”: La asociación de fibrosis pulmonar idiopática con enfisema, ha sido descrita como un nuevo síndrome su presentación clínica incluye disnea, antecedente de tabaquismo (actual o previo) en el 90% de los casos, enfisema en lóbulos superiores, fibrosis en los lóbulos inferiores y alteraciones del intercambio gaseoso. Los estudios funcionales muestran una capacidad pulmonar total conservada (CPT) con aumento del volumen residual (VR). (Campos, 2021)

### 1.5.6 Exacerbaciones agudas de la FPI

Médicos japoneses fueron quienes describieron por primera vez el término de exacerbación, la cual se refiere al deterioro agudo que se da de forma inesperada que se caracteriza por empeoramiento de los síntomas respiratorios con cuadro de hipoxemia y la presencia de infiltrado pulmonares en radiografías.

La exacerbación aguda se define como un rápido empeoramiento de la enfermedad sin causa clara y para ello es necesario descartar infección, embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca y toda causa que justifique el cuadro.

La incidencia anual de las exacerbaciones es de aproximadamente un 10 y el 15% de todos los pacientes y estas pueden provocar la muerte a los 90 días del evento hasta en un 70% de los pacientes con FPI. (Tello,2022)

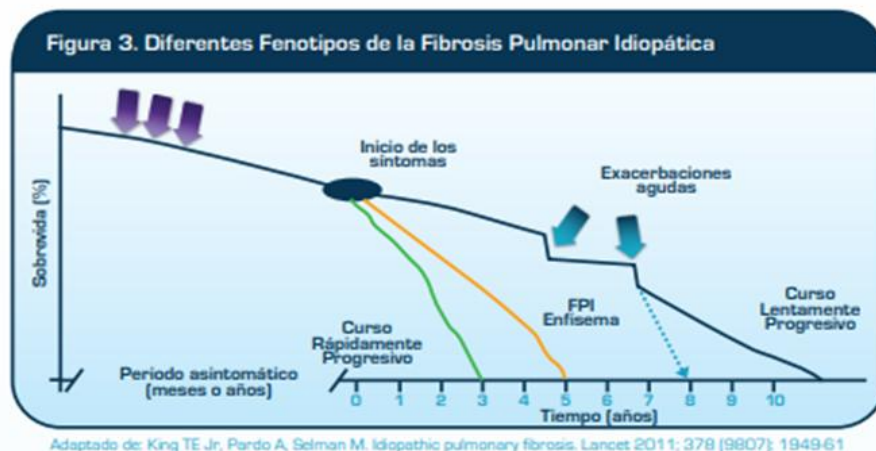
Por lo anterior resulta importante descartar otras patologías respiratorias como: la embolia pulmonar, la insuficiencia cardíaca congestiva, el neumotórax y la infección, además se debe tener en cuenta que estas exacerbaciones se presentan no solo en pacientes con FPI ya diagnosticada, sino que también puede ser el inicio o debut de esta enfermedad.

En resumen, para definir el término de exacerbación se debe cumplir los siguientes criterios:

- a) Empeoramiento agudo de la disnea en el último mes
- b) Deterioro desde el inicio de la capacidad vital o del intercambio gaseoso
- c) Presencia de nuevos infiltrados radiográficos
- d) Descartar la presencia de otras entidades que estén causando este empeoramiento clínico.

(Mektzer & Nobel, 2008)

Figura N°1 Diferencias fenotipos de la fibrosis pulmonar idiopática.



Fuente: ATS Diagnóstico de la guía de práctica clínica de fibrosis pulmonar idiopática. 2018.

Dentro del tratamiento en las exacerbaciones agudas se puede mencionar administración de dosis altas de glucocorticoides en los primeros días con bolos de metilprednisolona 500-1.000mg/día por 3 días, seguidos de dosis altas de prednisona: 0,5mg/kg/día. La administración de un segundo fármaco como los inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina) carece de estudios. (Xaubet et al., 2017)

Se admite el uso de antibióticos empíricos en caso de la existencia de infección respiratoria subyacente, es decir se recomienda el tratamiento de acuerdo con las comorbilidades que presente estos pacientes, pero o más importante son las medidas de prevención como el cumplimiento del esquema de vacunación antigripal y antineumocócica en estos pacientes. (Xaubet et al., 2017)

### 1.5.7 Diagnóstico

El paciente debe ser estudiado de forma integral, es decir no solo con las pruebas complementarias, sino que también se debe realizar un examen físico y anamnesis detallada.

En cuanto a la anamnesis es importante que el profesional de salud indague en los siguientes aspectos:

Tabla N°3: Anamnesis de la FPI.

Edad	La edad juega un papel trascendental en esta enfermedad ya que se presenta con mayor frecuencia en pacientes mayores a 60 años, siendo rara en menores de 50 años.
Sexo	Si bien es cierto aún no existe una etiología definida para esta enfermedad si existen factores que propician la misma dentro de ellos se encuentra la exposición ocupacional por lo que se presenta con mayor frecuencia en varones.
Síntomas	A pesar de las múltiples manifestaciones clínicas que pueden presentar estos pacientes es la tos seca el síntoma más prominente.
Empleo de Medicamentos	Existen muchos fármacos relacionados con la enfermedad pulmonar intersticial, por lo que se debe interrogar sobre el uso de estos, dentro de esta lista se pueden mencionar los siguientes fármacos: los usados para tratar enfermedad pulmonar inflamatoria y granulomatosa (p. ej., metotrexato, azatioprina, rituximab y fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ) antibióticos (p. ej., nitrofurantoína), antiarrítmicos (p. ej., amiodarona), y muchos antineoplásicos (p. ej., bleomicina).
Antecedentes familiares	Aproximadamente un 5% a un 20% de la relación familiar, hasta el día de hoy se considera que los factores genéticos mejor replicados para fibrosis pulmonar es una variante promotora del gen de mucina

	[MUC5B] y diversos determinantes genéticos que se sabe influyen sobre la longitud de telómero.
Antecedentes sociales	<p>Este apartado resulta importante dado que se ha logrado determinar el consumo de tabaco en ~75% de los pacientes con FPI., además se debe realizar hincapié en los antecedentes de exposición ocupacional y ambiental (p. ej., exposición importante a asbesto).</p> <p>En cuanto a la exploración física se puede mencionar que en la gran mayoría de los pacientes se auscultan crepitación, o estertores finos al final de la inspiración, en las bases pulmonares, mientras que la presencia de los dedos en palillo de tambor y cor pulmonar evidencian estadios avanzados de esta enfermedad.</p>

Fuente: Harrison, 2018

En cuanto al diagnóstico diferencial de esta patología se puede mencionar la neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHS), este se caracteriza por ser la condición más frecuente y difícil al momento de diagnóstico diferencial, por lo que resulta necesario elaborar una adecuada historia clínica con énfasis en exposiciones ambientales ya sea a nivel laboral o en el propio domicilio, ya que dentro de los principales causantes se encuentran como hongos, aves, polvo de metales y polvo de madera. (Salinas G & Miranda M, 2019)

Otras entidades que deben ser descartadas son las enfermedades del tejido conectivo (ETC), toxicidad por drogas y algunos tipos de neumoconiosis que pueden imitar no solo el patrón radiológico, sino también la clínica, esta es una de las razones por las que en muchas ocasiones es difícil realizar un diagnóstico veraz y oportuno de la FPI. (Salinas G & Miranda M, 2019)

### 1.5.8 Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la FPI se basa primero en aspectos radiológico e histopatológico se presenta con un patrón característico llamado: Neumonía Intersticial Usual (UIP)

La tomografía computarizada (TCAR) de alta resolución del tórax muestran característicamente fibrosis subpleural en patrón de panal; mientras que a nivel histopatológico se percibe una neumonía intersticial (UIP) habitual con focos fibroblásticos intercalados con tejido pulmonar normal. Actualmente se ha determinado que, con un contexto clínico adecuado, la presencia de UIP o de patrones probables de UIP en la TCAR es suficiente para realizar un diagnóstico definitivo de FPI sin necesidad de realizar biopsia pulmonar quirúrgica.

Las recomendaciones actuales para el diagnóstico enfatizan en realizar un enfoque de tipo multidisciplinarias entre expertos, incluidos neumólogos, radiólogos y patólogos experimentados, en determinados casos puede ser necesario otros especialistas como reumatólogos. (Sack C, Raghu G, 2019)

Histopatológicamente en la FPI se puede observar un patrón típico conformado por cuatro elementos característicos y los cuales son necesarios para un adecuado diagnóstico:

1. Evidencia de fibrosis marcada con distorsión de la arquitectura y panal en una distribución predominantemente subpleural y paraseptal.
2. Presencia de compromiso fibroso en parches.
3. Presencia de focos fibroblásticos.
4. Ausencia de hechos excluyentes.

Se habla de una probable UIP si está presente el punto 1, pero sólo el 2 o el 3 y naturalmente el

4. Si no hay 2 y 3 y sólo 1 y 4, se habla de una posible UIP. Si sólo se encuentra panal es una

posible UIP. Un 30% de los casos que se cuenta con biopsia hay combinaciones específicas entre la imagen radiológica y la biopsia que dan mayor o menor fuerza al diagnóstico.

Otro método diagnóstico para esta enfermedad es la biopsia pulmonar abierta catalogada como el gold standard, por medio de la cual se puede determinar la presencia de depósitos de colágeno, microanálisis y la presencia de focos fibroblásticos, en los últimos años se han realizado múltiples estudios sobre la criobiopsia, sin embargo, por la heterogeneidad de los estudios y en ausencia de un consenso de expertos, hasta ahora su papel en el diagnóstico de las EPID resultaba incierto, pero se considera un procedimiento menos invasivo y con adecuada rentabilidad diagnóstica. (Margallo et al, 2023; Molina et al 2022)

Otros de los parámetros utilizados para el diagnóstico es la función pulmonar, la cual se manifiesta como una alteración restrictiva. La CVF (capacidad vital forzada) está disminuida y la CPT (capacidad pulmonar total) también, con una relación VEF1 /CVF normal. (Undurraga A, 2015)

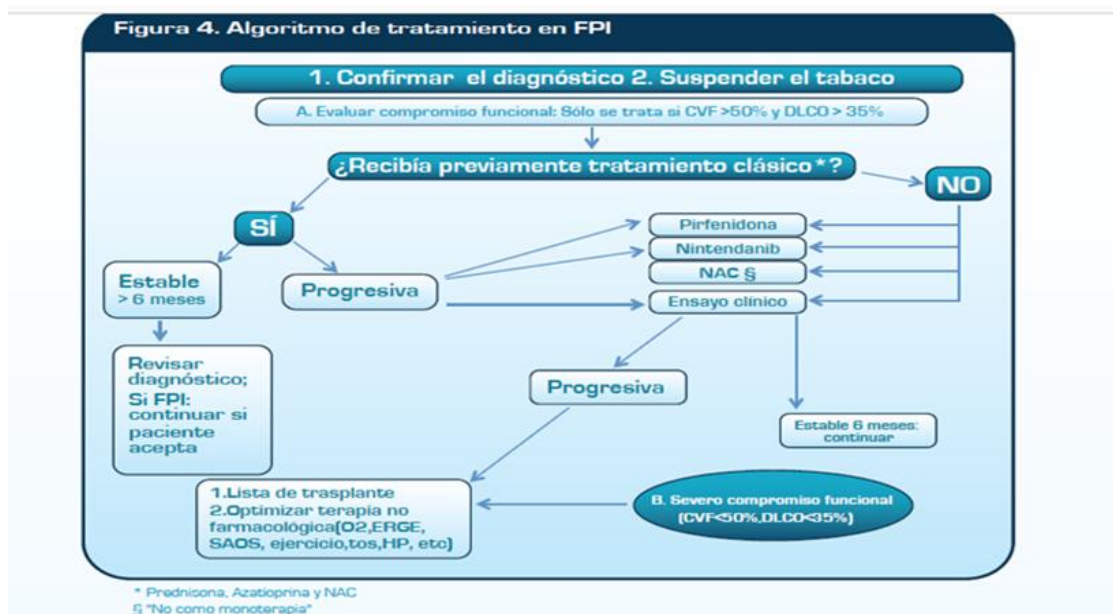
## **1.5.9 Tratamiento**

### **1.5.9.1 Tratamiento farmacológico**

La FPI es considerada heterogénea e inclusive impredecible, sin tratamiento, es inevitablemente progresiva y con pobre pronóstico, sin embargo, resulta necesario el inicio de terapias farmacológicas y/o alternativas desde el momento en el que se realiza el diagnóstico de esta enfermedad con el principal objetivo de preservar la función pulmonar y disminuir los riesgos generados por las exacerbaciones agudas que presentan estos pacientes. Para esta enfermedad se utilizan los siguientes fármacos: corticosteroides e inmunosupresores y N-acetilcisteína. En Estados Unidos, Europa y otros países se utilizan dos drogas que están

aprobadas para la FPI desde el 2014 estas son la nintedanib y pirfenidona, las cuales son consideradas como terapia antifibrótica o modificadoras de la enfermedad. (Florenzano & Reyes, 2019)

Figura N°2 Algoritmo de tratamiento en FPI.



Fuente: ATS Diagnóstico de la guía de práctica clínica de fibrosis pulmonar idiopática. 2018.

### 1.5.9.1 Tratamiento no farmacológico

#### Oxigenoterapia

Dentro de las medidas no farmacológicas disponibles para la FPI es el empleo de oxígeno suplementario para aquellos que sufren de hipoxemia de esfuerzo o reposo la segunda opción que se puede implementar en estos pacientes es la rehabilitación pulmonar. (Munchel et al, 2021)

#### Rehabilitación pulmonar

Los autores del artículo Dowman, Hill, May y Holland, 2021 mencionan que la rehabilitación pulmonar se puede realizar con seguridad en personas con EPI, por ende, también pacientes

con FPI además menciona que existe una alta probabilidad de que esta opción terapéutica mejore la capacidad de ejercicio funcional, la disnea y la calidad de vida a corto plazo.

### **Trasplante de pulmón**

El trasplante de pulmón se considera una opción para una pequeña parte de los pacientes con FPI y quienes además deben ser redirigidos para la evaluación en una etapa temprana de la enfermedad para de esta forma maximizar el cumplir de los criterios de elegibilidad. (Toby & Streck, 2019)

Estos trasplantes son los únicos que han confirmado mejorado la supervivencia de la fibrosis pulmonar terminal, sin embargo, existen factores para determinar la candidatura antes de realizar este abordaje y este es el trasplante de células madre hematopoyéticas. Esto debido a que es considerado un procedimiento de alto riesgo que causa daño a otros órganos. (Guinan E, 2023)

#### **1.5.10 Comorbilidades**

Dentro de las comorbilidades que pueden desarrollar estos pacientes se pueden mencionar:

Hipertensión arterial pulmonar: Se ha reportado en aproximadamente un 30 a 86% de los pacientes dependiendo del método diagnóstico, refleja un peor pronóstico por la presencia de estados severos de tolerancia al ejercicio, hipoxemia y aumento de mortalidad. (Undurraga et al, 2019)

Enfisema: esta patología se define como la dilatación anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal con destrucción de sus paredes y sin signos de fibrosis. A nivel clínico se pueden presentar cuadros de disnea, catalogado inclusive como el síntoma principal. (Saínz, 2016)

Cáncer de pulmón: las personas que presentan FPI tienen un riesgo casi 5 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón, el cual además se encuentra estrechamente relacionada con el consumo de tabaco. La mayoría de los estudios muestran que el carcinoma de células escamosas predomina ligeramente sobre el adenocarcinoma. (Oldham & Collard, 2017)

Dentro de los tipos que se presentan con mayor frecuencia se encuentran:

- Carcinoma broncogénico frecuente (10%-38%)
- Cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas (Mei Q et al, 2022)

Apnea obstructiva del sueño: esta patología se caracteriza por episodios frecuentes de obstrucción de la vía aérea superior durante el periodo de sueño, lo que genera cuadros de apnea – hipopnea. Es importante que la prevalencia se encuentra en aumento. (Chavarría, 2023)

Embolia pulmonar: se presenta en hasta un 2.7% de los pacientes con FPI, esta se debe excluir en aquellos pacientes que presenta un deterioro clínico agudo. (Oldham & Collard, 2017)

Reflujo gastroesofágico: es la comorbilidad que se presenta con mayor frecuencia en aproximadamente una prevalencia del 30 al 50 %, pero los estudios que utilizaron la monitorización del pH esofágico sugieren que puede afectar a más del 80 %. (Oldham & Collard, 2017)

### **1.5.11 Progresión de la enfermedad**

En cuanto a la capacidad de difusión (DLCO) al inicio del diagnóstico de la enfermedad, principalmente  $\leq 40\%$  se ha relacionado con un aumento en la mortalidad, mientras que el deterioro basal de la Capacidad Vital Forzada (CVF) no presenta la misma relación a la DLCO. En cambio, una caída importante de CVF en 5 y 10% en 6 meses si tiene una relación directa con el pronóstico. En cuanto a otros estudios se pueden mencionar la prueba de 6 minutos la

desaturación bajo de 88% y el cambio en la gradiente alvéolo arterial de oxígeno mayor de 15 mmHg en 12 meses se consideran índices pronósticos en pacientes con FPI. (Undurraga, 2015)

#### **1.5.12. Pronóstico**

Estos pacientes tienen una mediana de supervivencia notificada de 2-3 años posterior al diagnóstico, la exacerbación aguda de la enfermedad asociada a  $\geq 60\%$  de mortalidad durante el ingreso hospitalario y  $> 90\%$  de mortalidad dentro de los 6 meses posteriores al alta hospitalaria, al implementar la ventilación mecánica invasiva se ha logrado evidenciar una mortalidad de hasta el 100% en pacientes con FPI. (Richeldi, 2023)

La presencia de bacterias es otra complicación, según estudio realizado en el 2010 y 2013 donde se sometieron pacientes a una broncoscopia diagnóstica con lavado bronco alveolar (LBA) por sospecha de FPI aun no diagnosticada, por medio de este estudio se logró determinar que los pacientes con FPI tienen una mayor carga bacteriana en el líquido de lavado bronco alveolar y esta carga bacteriana era fue mayor en pacientes que progresaron más rápidamente aumentando así directamente el riesgo de mortalidad. (Molyneaux et al, 2014)

**CAPÍTULO III**  
**MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN**

La presente investigación es catalogada de carácter cualitativa a través de la implementación de la metodología PRISMA para de esta forma obtener un análisis oportuno de las opciones de tratamiento disponibles en la enfermedad de fibrosis pulmonar para lo cual se utiliza bases de datos para leer y analizar artículos relacionados con el tema, y posteriormente realizar una discusión con los resultados obtenidos sin la implementación de resultados numéricos.

El enfoque cualitativo es una de las investigaciones que se utilizan con mayor frecuencia ya que busca entender la situación social como un todo, estas parten de cuerpos teóricos aceptados por la comunidad científica, con base en la información obtenida de la población o las personas estudiadas. Además, se puede mencionar que es empleada en el análisis de las ciencias sociales que utiliza dentro de sus herramientas las palabras, textos, discursos, dibujo, gráfico e imágenes. (Guerrero, 2016).

Para fines de esta investigación se realizará un estudio cualitativo de enfoque fenomenológico y diseño narrativo, con el objetivo de describir el impacto de la enfermedad de fibrosis pulmonar en relación con el tratamiento farmacológico disponible a nivel mundial, así como las medidas alternativas para esta enfermedad, el pronóstico; desde la perspectiva de pacientes con FPI.

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Este estudio se clasifica como una revisión sistemática, la cual se puede definir como resúmenes estructurados de información disponible, la cual se centra en responder una pregunta clínica, es considerada el nivel más alto de jerarquía de evidencia esto debido a que se encuentra conformado por una gran diversidad de artículos. (Moreno et al, 2018)

Este estudio se puede clasificar como uno de tipo de revisión de alcance, el cual se caracteriza por que son proyectos que mapean toda la literatura existente sobre un tema por lo que esta busca identificar la naturaleza y el alcance de las pruebas de investigación. Se aplican criterios explícitos de selección, pero no es esencial aplicar criterios de calidad. (García, 2022)

Para realizar esta investigación se deben realizar una serie de pasos el primero de ellos es la selección del tema, posteriormente se definen el objetivo general, específico y la pregunta de investigación que serán la base del estudio, esto para luego definir el tipo de variables del tema a estudiar y poder delimitar los criterios de inclusión y exclusión, dentro de los últimos pasos a seguir se pueden mencionar la selección de instrumentos y el análisis de datos.

Dentro de las variables que se toman en cuenta en esta investigación se encuentra las opciones farmacológicas, no farmacológicas o terapias alternativas y el pronóstico de los pacientes con fibrosis pulmonar.

### **3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO**

Este apartado hace referencia a aspectos como población, muestra, área y fuentes de donde se obtuvo la información, para esto además se debe hacer énfasis en los criterios de exclusión e inclusión, los cuales se detallarán más adelante.

Las unidades de análisis u objetos de estudio son consideradas estructuras decisivas a partir de la cual se logran responder a las preguntas que fueron formuladas durante la investigación.

Por el tipo de investigación las fuentes secundarias son las que serán implementadas para los capítulos restantes por lo que se tomara en cuenta artículos y estudios científicos disponibles de forma completa en idioma inglés o español en base de datos como: PubMed, EBSCO, Scielo dentro del rango de 2021 a 2024.

Los artículos científicos seleccionados fueron los basados en pacientes con fibrosis pulmonar, esto con el fin de analizar las medidas terapéuticas disponibles a nivel mundial.

### **3.3.1 Área de estudio**

Esta investigación no se limita a un país o zona en específico, es decir se obtuvo información disponible a nivel mundial.

Sin embargo, es importante mencionar que los artículos seleccionados para la recolección de datos fueron de diferentes países dentro de los cuales se pueden mencionar: Inglaterra, Suiza, Serbia, Estados Unidos, Chile, Alemania, Italia, Rusia, Brasil y Francia.

### **3.3.2 Fuentes de información**

Las fuentes secundarias se definen como toda la información obtenida a partir de la revisión, análisis y síntesis de documentos primarios. Dentro de esta se pueden mencionar: libros y artículos. (Osorio et al, 2016).

En resumen, se puede anotar que las fuentes para realizar esta investigación se toman en cuenta: artículos e investigaciones científicas y tesis elaboradas por otros autores; estos recursos son obtenidos de sitios web de bases de datos como: PubMed, Scielo y EBSCO.

Además, se realizó una búsqueda de páginas web, libros y artículos científicos para complementar el apartado del marco teórico referente al tema de fibrosis pulmonar.

### **3.3.3 Población**

La población se define como un conjunto de personas o casos que se encuentran limitados, los cuales pueden llamarse también unidades estadísticas o individuos, esta además requiere ser

definida con precisión pueden determinarse de acuerdo con caracteres como: el sexo y la edad, etc. (Torres et al, 2019)

En esta investigación la población en estudio serán todos los artículos científicos referentes a FPI, cuya selección se dará cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión anotados en este trabajo.

Para esta investigación se basó en información obtenida en artículos científicos de personas que se encuentran bajo un régimen de tratamiento farmacológico u otro tratamiento alternativo posterior al diagnóstico de fibrosis pulmonar, estos artículos se seleccionaron sin hacer distinción de sexo, edad ni país de origen.

Para esto se seleccionan 18 artículos que evaluaron un total de 730. Estos artículos varían respecto a los países donde fueron publicados dentro de los cuales se pueden mencionar: Inglaterra (2), Suiza (1) Serbia (1), Estados Unidos (1), Chile (2), Alemania (1), Italia (4), Rusia (1), Brasil (4) y Francia (1). En cuanto al idioma de estos se encontraron 2 en español y 16 artículos en el idioma inglés.

#### **3.3.4 Muestra**

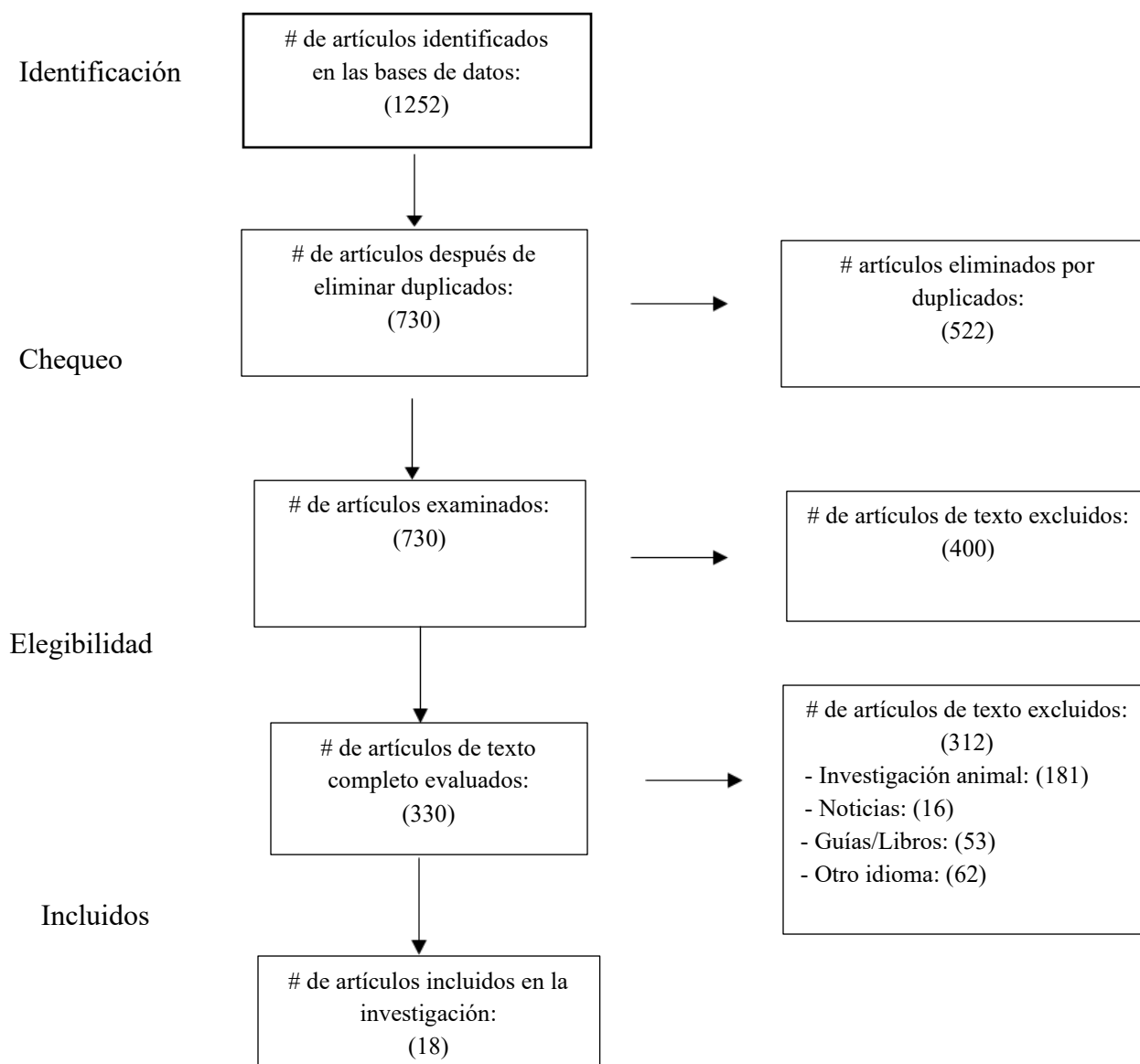
La muestra se define como el subgrupo del universo o población del cual se recolectan los datos y que deben de poseer características similares a la población, es decir que los resultados obtenidos se pueden extrapolar a la población previamente definida. (Hernández, 2014)

Es importante mencionar que en los estudios de tipo cualitativo el tamaño de la muestra no es importante desde una vista probabilista, esto debido a que el autor no pretende generalizar los resultados obtenidos a una población más extensa.

Para esta investigación al aplicar prisma se obtuvo una cantidad de 730 artículos científicos relacionados con el tema y una muestra de 18.

El flujograma que se muestra a continuación indica las bases de datos y la cantidad de artículos científicos que fueron elegidos para la elaborar los siguientes capítulos de esta investigación.

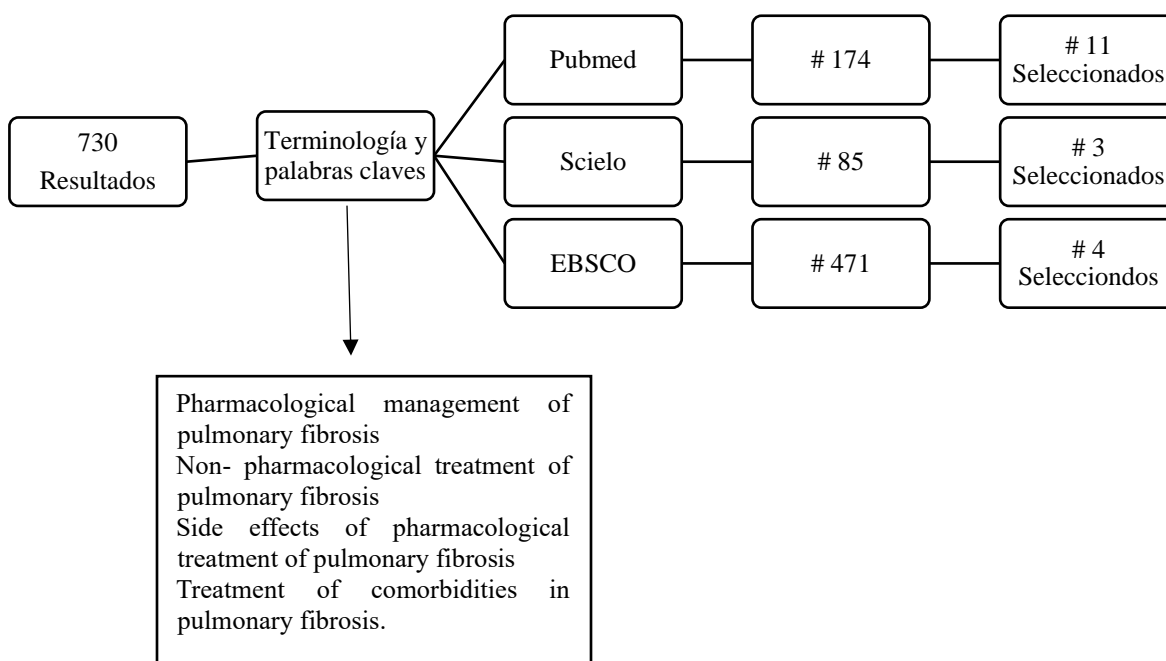
Figura N°1. Diagrama de flujo PRISMA de los resultados encontrados en la búsqueda



Fuente: Elaboración propia, 2024

El flujograma que se muestra a continuación indica la terminología y palabras claves, las bases de datos y la cantidad de artículos científicos que fueron elegidos para la elaboración de los siguientes capítulos de esta investigación.

Figura N°2. Resultados de la búsqueda por bases de datos.



Fuente: Elaboración propia, 2024.

La tabla de contenido que aparece a continuación detalla los resultados obtenidos en cada base de datos de acuerdo con la terminología o palabras relacionadas con el tema que se utiliza para búsqueda de artículos y estudios científicos.

Tabla N°4. Resultados de la búsqueda por término o palabra clave en cada base de datos

<b>Palabras claves</b>	<b>PUBMED</b>	<b>Scielo</b>	<b>EBSCO</b>
Manejo farmacológico de Fibrosis pulmonar	60	65	371
Tratamiento alternativo de la fibrosis pulmonar	10	20	97
Efectos secundarios del tratamiento farmacológico de fibrosis pulmonar	28		1
Tratamiento de comorbilidades en la fibrosis pulmonar.	76		2
Total, de resultados por base de datos	174	85	471

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Tabla N° 5. Resultados incluidos en la revisión sistemática por base de datos y terminología

<b>Base de datos</b>	<b>Palabra o termino clave</b>	<b>Total, de estudios obtenidos</b>
PubMed	(Pharmacological management of pulmonary fibrosis) (Non- pharmacological treatment of pulmonary fibrosis) (Side and adverse effects of pulmonary fibrosis treatment) (treatment of comorbidities in pulmonary fibrosis)	174
Scielo	((((pulmonary fibrosis) OR (Pharmacological managemen))) (((pulmonary fibrosis) OR (Non- pharmacological treatment))) (side and adverse effects of pulmonary fibrosis treatment) (treatment of comorbidities in pulmonary fibrosis)	85
EBSCO	TI pharmacological management of pulmonary fibrosis TX non-pharmacological management in pulmonary fibrosis TX adverse effects of pulmonary fibrosis treatment TI Treatment of comorbidities in pulmonary fibrosis.	471
		Total, de estudios 730

Fuente: Elaboración propia, 2024.

### 3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

La población estudiada en esta investigación se debe definir los criterios, el cual se refiere a las características que esta población debe tener, estos se clasifican en dos tipos los criterios de inclusión y exclusión.

La tabla que aparece a continuación se establecen los criterios de inclusión y exclusión que serán empleados en la búsqueda de artículos y estudios científicos que son la base para capítulos posteriores de esta investigación.

Tabla N°6. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Estudios y artículos científicos de pacientes con fibrosis pulmonar tanto masculinos como femeninos.</li> <li>-Información en idioma español o inglés.</li> <li>-Artículos científicos disponibles en base de datos como: Pub Med, Scielo, EBSCO.</li> <li>-Artículos y estudios de pacientes en tratamiento farmacológico para Fibrosis pulmonar.</li> <li>-Artículos y estudios de pacientes en tratamiento no farmacológico o alternativos para Fibrosis pulmonar.</li> <li>-Artículos científicos desde el año 2021 al 2024.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Estudios científicos basados en animales.</li> <li>-Personas con fibrosis pulmonar y enfermedad obstructiva crónica (EPOC), Hipertensión pulmonar y COVID -19 de forma simultánea.</li> <li>-Pacientes FP menores de 50 años ambos sexos</li> <li>-Noticias, artículos o estudios sin presencia de sustento científicos.</li> <li>-Libros físicos y electrónicos, resúmenes de congresos o conferencias.</li> <li>-Artículos que contengan información duplicada.</li> <li>-Artículos científicos publicados con 6 o más años.</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia, 2024.

### **3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

En esta investigación se emplea un software llamado: Excel, el cual se puede definir como un programa informático desarrollado por Microsoft Corp que permite ejecutar tareas contables y financieras por medio de hojas de cálculo. (Alfaro, 2022)

Los datos anteriormente mencionados se colocan en una hoja de Excel esto con el fin de documentar los datos a partir de la lectura de estudios y con los apartados anteriormente mencionados. Además, esta hoja de Excel permite definir cuales artículos se encuentran duplicados y realizar un filtro de los artículos, esto debido a que existe una gran cantidad de artículos del tema de fibrosis pulmonar, solo los que se refieren al tratamiento será los elegidos para esta investigación.

### **3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

En este apartado se muestra el método PRISMA, los pasos que se deben de cumplir para realizar una revisión sistemática y la evaluación de calidad y sesgos.

#### **3.5.1 PRISMA**

Es importante mencionar que para este estudio se utilizó el contenido de la declaración PRISMA 2020 y su respectivo protocolo, el cual es catalogado como uno de los más empleados al momento de realizar una revisión sistemática.

En cuanto a los inicios PRISMA fueron principalmente para el área de las ciencias de salud, se emplean para el desarrollo de guías y la actualización profesional.

Dentro de los objetivos de PRISMA se puede mencionar:

- Extraer de su protocolo todas las posibilidades que este ofrece
- Evitar posibles errores que conlleven el rechazo de trabajos. (Sánchez-Serrano et al., 2022)

### 3.5.2 Pasos de la revisión sistemática

Dentro de los pasos para una revisión sistemática se pueden mencionar:

1. Planteamiento de la pregunta estructurada a partir de ella es que da inicio la búsqueda debe estar conformada por cinco elementos esenciales, se debe completar el acrónimo PICO.

*Población:* según factores como edad, sexo, raza o la presencia de una condición especial de interés. En esta investigación la población en estudio son los pacientes mayores de 65 años que padezcan de la enfermedad de fibrosis pulmonar.

*Intervención:* procedimiento que se desea estudiar. En esta investigación se analizarán el tratamiento farmacológico y no farmacológico disponible para dicha enfermedad.

*Comparación:* intervención o ausencia de esta con la que se comparará. En esta investigación no es empleado el modelo comparativo.

*Outcome:* evento clínico o desenlace de la intervención en estudio. Durante este estudio se pretende obtener los tratamientos disponibles y con mejores resultados en los pacientes con FP.

2. Búsqueda en base de datos: se deben definir los criterios de elegibilidad de acuerdo con el enfoque PICO los tipos de estudios clínicos aleatorizados serán la base para esta investigación.
3. Selección de los artículos. La selección inicial se realiza en base a los resúmenes y títulos de la información disponible identificando los artículos potencialmente elegibles.

4. *Extracción de datos.* Una vez finalizada la selección de los artículos, se debe obtener de ellos toda la información relacionada con la pregunta.
5. *Análisis estadístico.* Los resultados obtenidos en cada artículo estudiado pueden compararse y resumirse a través de análisis estadísticos. (Moreno, 2018)

### **3.5.3 Evaluación de la calidad y sesgos**

Debido a la gran cantidad de estudios primarios resulta necesario realizar estudios secundarios, en los cuales se puedan agrupar múltiples estudios es por esta razón que resulta importantes la necesidad de realizar revisiones sistemáticas.

Por lo anterior es que resulta necesario realizar una evaluación no solo de la calidad y de esta manera no existan sesgos o si existen estos sean mínimos; para esto se utilizara el protocolo PRISMA.

En toda investigación es necesario realizar una la lectura crítica de la literatura científica un proceso sistemático de búsqueda de las fortalezas y debilidades de los artículos en orden a evaluar su utilidad y validez. Para esto es necesario tener presente dos cosas muy importantes la primera de ellas es la validez interna que se refiere a la robustez del diseño de investigación del artículo y la validez externa que se refiere a la aplicabilidad de los resultados del estudio en nuestro entorno. (Santillán, 2014)

Para la lectura crítica se han credo instrumentos para la valoración de diseños, dentro de estos se encuentra el instrumento FLC 3.0 que es una herramienta de ficha de lectura que es practica y útil para los profesionales que realizan una revisión sistemática, por lo que permite valorar de forma global la calidad de los estudios, la cual se puede acceder vía web desde cualquier dispositivo. (López et al, 2017)

La evidencia según Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (CEBM) se caracteriza por que realiza una valoración de la evidencia según el área temática o escenario clínico y el tipo de estudio que involucra al problema clínico en estudio. Esta clasificación tiene la ventaja que nos asegura el conocimiento más perteneciente a tema elegido, por su alto grado de especialización. (Manterola,2014).

Tabla N°7. Niveles de evidencia según Oxford.

GR	NE	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y prevalencia	Estudios económicos y de análisis de decisión
<b>A</b>	<b>1a</b>	RS con homogeneidad de EC con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones)	RS de estudios de diagnóstico de alta calidad con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y en diferentes centros clínicos)	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de alta calidad
	<b>1b</b>	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales, con un seguimiento mayor de 80% de las cohortes y validadas en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudios de cohortes prospectivas con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia. Incluye análisis de sensibilidad
	<b>1c</b>	Todos o ninguna	Series de casos (todos o ninguno)	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos (todos o ninguno)	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras
<b>B</b>	<b>2a</b>	RS de estudios de cohortes con homogeneidad	RS de estudios de cohortes históricas o de grupos controles no tratados en EC con homogeneidad	RS de estudios de diagnósticos de nivel 2 con homogeneidad	RS con homogeneidad de estudios 2b y mejores	RS con homogeneidad de estudios económicos con nivel mayor a 2
	<b>2b</b>	Estudios de cohortes individuales con seguimiento inferior a 80%. EC de baja calidad	Estudio individual de cohortes históricas o seguimiento de controles no tratados en un EC o guía de práctica clínica no validada	Estudios exploratorios que a través de una regresión logística determinan factores significativos y validados con estándar de referencia adecuado (independiente de la prueba diagnóstica)	Estudio individual de cohortes históricas o de seguimiento insuficiente	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia. Incluye análisis de sensibilidad
	<b>2c</b>	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud
	<b>3a</b>	RS de estudios de casos y controles con homogeneidad		RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad	RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad	RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad
	<b>3b</b>	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de pacientes que podría ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, datos de mala calidad, pero con análisis de sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
<b>C</b>	<b>4</b>	Series de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad	Series de casos y estudios de cohortes de pronóstico de baja calidad	Estudios de casos y controles con escasos o sin estándares de referencia independientes	Series de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"

Fuente: Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual,

### 3.5.4 TERMINOLOGÍA, DESCRIPTORES Y PALABRAS CLAVES

En la siguiente tabla se muestra las palabras claves y terminología a utilizar para realizar la búsqueda de información en las distintas plataformas previamente mencionadas.

Tabla N°8. Terminología, descriptores y palabras claves utilizadas para la búsqueda.

Terminología en español	Terminología en inglés
Manejo farmacológico de la fibrosis pulmonar	Pharmacological management of pulmonary fibrosis
Tratamiento alternativo de la fibrosis pulmonar	Alternative treatment of pulmonary fibrosis
Efectos secundarios del tratamiento farmacológico de fibrosis pulmonar	Side effects of pharmacological treatment of pulmonary fibrosis
Pronóstico de pacientes con fibrosis pulmonar.	Prognosis of patients with pulmonary fibrosis

Fuente: Elaboración propia, 2024

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Debido a que esta investigación es una revisión sistemática, este apartado no se desarrolla.

### 3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los instrumentos de medición y la recolección de los hechos es para el investigador el momento para confrontar el trabajo conceptual y de planeación de los hechos. (Hernández, 2018)

En esta búsqueda de artículos científicos en bases de datos se utilizan booleanos como el “AND” “OR” “NOT” para obtener artículos científicos que respalde las variables establecidas y que pueda brindar información de investigaciones realizadas a pacientes.

Los patrones de búsqueda incluyen palabras claves como: fibrosis pulmonar, tratamiento farmacológico en la fibrosis pulmonar, tratamiento no farmacológico en la fibrosis pulmonar.

Se refiere al detalle de todos los procedimientos por medio de los cuales se llevará a cabo la recolección de los datos de la investigación. Estos procedimientos deben ser descritos con todo detalle.

### **3.7.1 Revisión bibliográfica**

La búsqueda bibliográfica en la que se centra dicha investigación se basa en artículos científicos, tesis realizadas por distintos profesionales y artículos escritos referentes al tema de fibrosis pulmonar, estos son empleados para construir las diferentes partes de la investigación como lo son el marco teórico, los antecedentes y los resultados.

## **3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS**

A partir de los instrumentos se escogieron 18 artículos, para los cuales se usan dos filtros el primero de ellos fue de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión y el segundo debía de cumplir con las variables establecidas inicialmente.

En los artículos científicos se toma en cuenta los siguientes aspectos: la base de datos donde se encuentra el artículo, el título, el idioma, el autor, año de publicación, diseño del estudio, número de pacientes mayores de 65 años, paciente con fibrosis pulmonar, intervención

farmacológica y no farmacológica empleada en el estudio, cada uno de estos apartados formaron parte de las tablas realizadas en las hojas de Excel.

### **3.9. ANÁLISIS DE DATOS**

Para esta investigación se realiza una búsqueda detallada de artículos científicos en diversas bases de datos y tesis previamente revisadas sobre el análisis del tratamiento de la fibrosis pulmonar en el año 2024, una vez realizados los filtrados y lectura de resúmenes de esos 730 artículos que cumplen los criterios de inclusión y las variables establecidas previamente se realiza el análisis cualitativo de estos por medio de tablas explicativas que se establecen en el capítulo 4 de esta investigación.

El análisis de los datos se realizó por medio de una síntesis narrativa caracterizada por ser de una forma “más o menos exhaustiva” y son realizadas por “expertos de un tema” son adecuadas para responder preguntas “básicas” y pueden ser respondidas por medio de libros y enciclopedias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estas revisiones se ubican en el último eslabón de la pirámide de jerarquización de la evidencia científica, por lo que están expuestas a presentar un elevado riesgo de sesgos. (Aguilera, 2014)

#### **3.9.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La investigación de temas relacionados con seres humano son clave para el avance en áreas como: la educación, medicina y psicología, pero resulta importante que esta debe darse de forma equilibrada de acuerdo con un respeto que no es negociable a la dignidad del ser humano, es decir cada persona merece la protección del celo excesivo ocasional de los científicos.

La mayoría de los estudios tiene como objeto de estudio grupos vulnerables, por lo que se ha establecido que cada estudio debe de cumplir con reglamentos. (Aragon,2015)

Las autoridades pertinentes garantizan que la revisión ética de la investigación en salud esté apoyada por un marco jurídico adecuado que concuerde con las pautas establecidas en este documento; por lo que han creado comités de ética de la investigación (CEI) a escala nacional, subnacional y/o institucional (pública o privada) capaces de someter a revisión independiente todas las investigaciones en salud. (Organización Mundial de la Salud OMS, 2012)

**CAPÍTULO IV**  
**PRESENTACIÓN DE RESULTADOS**

## 4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En el siguiente apartado se muestran los artículos escogidos para la elaboración de la investigación planteada en los apartados anteriores. Se examina un total de 730 artículos relacionados con el tratamiento de la FP, sin embargo, por motivos de la investigación se escogen solamente 18 artículos.

Estas tablas se encuentran organizadas de acuerdo con el año que fueron publicados en cada base de datos elegida previamente.

Tabla N° 9. Artículos científicos del año 2021 publicado en cada base de datos.

<b>Título artículo científico</b>	<b>Autor, año y revista científica.</b>	<b>Resultados</b>
1. Pharmacological Interactions of Nintedanib and Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Times of COVID-19 Pandemic	Serra., et al (2021) Pharmaceuticals	Este artículo menciona que la base del tratamiento en pacientes con FP debe ser de forma integral y multidisciplinario, empleando los antifibróticos como primera línea de tratamiento.
2. Regulatory Immune Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Friends or Foes? Front Immunol.	Van Geffen C., et al (2021) Front. Immunol., Sec. Mucosal Immunity	Este artículo se refiere principalmente al trasplante pulmonar como único tratamiento verdaderamente eficaz en pacientes con FPI, esto debido principalmente a la falta de eficacia de los tratamientos actualmente disponibles para esta enfermedad.
3. Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Mann., et al (2021) Front. Rehabil. Sci. Sec.	En cuanto a lo referente de este artículo este se enfoca principalmente en el abordaje de las comorbilidades no solo con el tratamiento tradicional si no con medidas novedosas.

	Pulmonary Rehabilitation	
--	-----------------------------	--

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Esta tabla refleja que los estudios encontrados en las bases de datos son artículos de revisión, a partir de los cuales se puede determinar que dos de ellos realizan una descripción detallada sobre la base de tratamiento para la FPI, sin embargo, poseen un enfoque diferente ya que uno de ellos fomenta una visión integral instruyendo la prescripción de fármacos, mientras que el otro propone el trasplante pulmonar como una opción quirúrgica disponible. El artículo restante menciona el abordaje de la tos considerado el principal síntoma que presentan estos pacientes, en donde se incluyen medidas farmacológicas y no farmacológicas que disminuyan la frecuencia e intensidad de este.

Tabla N° 10. Artículos científicos del año 2022 publicado en cada base de datos.

<b>Título artículo científico</b>	<b>Autor, año y revista científica.</b>	<b>Resultados</b>
1. IPF Respiratory Symptoms Management - Current Evidence.	Janowiak., et al (2022) Front. Med., Sec. Pulmonary Medicine.	Este autor expone principalmente el abordaje de los dos principales síntomas que se presentan en la FPI.
2. PAciFy Cough-a multicentre, double-blind, placebo-controlled crossover trial of morphine sulphate for the	Wu., et al (2022) Trials	Este se refiere al estudio clínico PAciFy Cough, el cual busca exponer los resultados del uso de opioides en el principal síntoma de la FPI.

treatment of pulmonary Fibrosis Cough.		
3.Seguimiento de 20 pacientes portadores de fibrosis pulmonar idiopática tratados con Nintedanib.	Undurraga. (2022) Revista chilena de enfermedades respiratorias.	El autor en este artículo se refiere al seguimiento realizado a 20 pacientes con FPI y que se encuentran con tratamiento antifibrótico, en donde se expone el resultado en la CVF y efectos adversos que experimentaron durante este periodo.
4.Tratamiento farmacológico en la fibrosis pulmonar idiopática.	Florenzano y Reyes. (2022) Revista chilena de enfermedades respiratorias	En este artículo se anotan las recomendaciones de la comisión de enfermedades pulmonares difusas de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias referente al manejo con antifibróticos en la FPI.
5.Management of musculoskeletal pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a review.	Kašiković., et al (2022) Upsala Journal of Medical Sciences.	El autor de este artículo expresa como el dolor es uno de los síntomas que experimentan los pacientes con FPI, expone las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas disponibles actualmente.
6.Clinical efficacy of Chinese herbs for supplementing qi and activating blood circulation combined with N-acetylcysteine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review	PangQ., et al (2022) Revista PLOS ONE.	Este artículo anota los resultados obtenidos al realizar una revisión de la literatura en base de datos donde determina que las hierbas chinas combinadas con N-acetilcisteína se utilizan ampliamente para la FPI en China, pero recalca la necesidad de realizar más estudios clínicos.

and network meta-analysis.		
----------------------------	--	--

Fuente: Elaboración propia, 2024.

A partir de la tabla N° 10 se puede indicar que a diferencia del año anterior estos artículos presentan estudios de mayor evidencia científica, ya que se detallan ensayos controlados aleatorizados, los cuales provocaron la aprobación de los fármacos disponibles para esta enfermedad, además se refieren a las medidas no farmacológicas disponibles.

Tabla N° 11. Artículos científicos del año 2023 publicado en cada base de datos.

<b>Título artículo científico</b>	<b>Autor, año y revista científica.</b>	<b>Resultados</b>
1. Idiopathic pulmonary fibrosis: current diagnosis and treatment.	Amaral., et al (2023) J Bras Pneumol.	Este estudio hace referencia a la importancia del manejo multidisciplinario no solo de la FPI sino también de las comorbilidades que se pueden presentar en estos pacientes.
2. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis.	Kolb., et al (2023) Erratum in: Eur Respir Rev.	En este se anota aspectos relevantes sobre los inhibidores PDE-4 como una futura terapia que puede ser implementada en combinación con antifibróticos en pacientes con FPI.
3. Ambulatory oxygen therapy in lung transplantation candidates with idiopathic pulmonary fibrosis referred for pulmonary rehabilitation.	Miozzo., et al (2023) Jornal Brasileiro de Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira de	Este estudio se refiere a los beneficios obtenidos al implementar oxigenoterapia de forma ambulatoria en pacientes con FPI.

	Pneumologia e Tisiologia,	
4.Holistic management of patients with progressive pulmonary fibrosis.	Oliveira., et al (2023) European Respiratory Society Journal	Este texto plantea la importancia de realizar un abordaje terapéutico integral e individualizado, tomando en cuenta para ello el manejo de las comorbilidades y opciones no farmacológicas disponibles actualmente para la FPI y FPP
5.Challenges in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Management	Comes., et al (2023) Expert Opin Pharmacother.	Este estudio aborda los ensayos clínicos y el proceso de aprobación de los antifibroticos para ser implementados en la FPI. Además de las posibles terapias que se podrán implementar en el futuro.
6.Trials and Treatments: An Update on Pharmacotherapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Thong, McElduff y Henry (2023) Pharmaceuticals	Este artículo menciona que a pesar de que existe fármacos dirigidos a reducir la progresión de la enfermedad como la pifrenidona y el nintedanib, no existe ningún tratamiento que revierta la disminución de la función pulmonar.

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Al igual que en el año 2021 el total de los estudios elegidos en el año 2023 son artículos de revisión en donde se mencionan ensayos controlados aleatorizados sobre la implementación de antifibróticos como tratamiento de primera línea en la fibrosis pulmonar idiopática, además dos de ellos se refieren a comorbilidades como: ERGE, HP, AOS y cáncer de pulmón con su respectivo abordaje terapéutico debido a estos pueden agravar la enfermedad.

Tabla N° 12. Artículos científicos del año 2024 publicado en cada base de datos.

<b>Título artículo científico</b>	<b>Autor, año y revista científica</b>	<b>Resultados</b>
1.A comprehensive comparison of the safety and efficacy of drugs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis based on randomized controlled trials.	Wu., et al (2024) Lancet Respir Med.	En este artículo se describe la eficacia y seguridad de los fármacos empleados en la FPI, en el cual se confirmó que nintedanib y pirfenidona como terapia de primera línea para esta patología.
2.Promising advances in treatments for the management of idiopathic pulmonary fibrosis.	Sofia., et al (2024) Taylor & Francis Online Expert Opinion on Investigational Drugs	Este describe el tratamiento antifibrótico y las tasas de interrupción del 20% en los pacientes con FPI debido a los efectos secundarios.
3.Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Where do We Stand and How Far to Go?	Singh V., et al (2024) Discovery Medicine	Este artículo determina los enfoques de tratamiento, las principales características de los 2 fármacos anti fibróticos disponibles para esta enfermedad. Además, explica el tratamiento de las exacerbaciones agudas.

Fuente: Elaboración propia, 2024.

En esta tabla se ejemplifican los artículos científicos seleccionados del año 2024 se refiere al tratamiento antifibrótico que es implementado en pacientes con FPI y uno de ellos se refiere al uso beneficioso de corticoides ante la presencia de exacerbaciones agudas, es decir la recomendación es el uso esporádico; la totalidad de estos artículos son de revisión.

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

## 5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La siguiente investigación se basa en una revisión sistémica dedicada al tratamiento de la enfermedad de la fibrosis pulmonar, con el fin de conocer el abordaje actual de estos pacientes. Para ello se utilizan 18 artículos, el análisis de este trabajo se divide de acuerdo con los objetivos específicos que se desarrollaron en el primer capítulo.

En un artículo publicado por Van Geffen, et al (2022) indican que a pesar de los estudios actuales existe una comprensión incompleta de la patogénesis de la FPI esto principalmente respecto a la función de las células estructurales e inmunes y la interacción de terapias actuales con el sistema inmunológico, lo que representa un verdadero desafío para la medicina actual.

Los artículos científicos concuerdan en que el abordaje adecuado para los pacientes con esta enfermedad requiere un enfoque multidimensional, siendo la terapia farmacológica la principal línea con la que se busca disminuir el deterioro de la función pulmonar, seguido a este se debe brindar el apoyo con el fin de preservar la calidad de vida de estos pacientes.

Todos los artículos seleccionados para esta investigación señalan que la base del tratamiento de esta enfermedad son los antifibróticos (pirfenidona y nintedanib) pero se deja claro que aún se desconoce la interacción de ambos fármacos y como resultado de múltiples estudios clínicos se ha determinado que funcionan de la misma forma en estadio tempranos y/o avanzados.

Esto también se relaciona con los hallazgos de Amaral, Colares y Kairalla (2023) quienes mencionan que la FPI es una enfermedad principalmente fibrótica, en la cual se desarrolla una inflamación mínima o nula lo que ha generado una era antifibrótica con la implementación de dos fármacos actualmente aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) desde el año 2014 para esta enfermedad.

Otra de las similitudes en los artículos estudiados es que a pesar de que estos dos fármacos son conocidos como antifibróticos o modificadores de la enfermedad no detienen completamente la progresión ni curan este padecimiento, es decir estos fármacos solamente ralentiza el proceso de fibrosis, por lo que resulta necesario explicar esto a los pacientes con el fin de no crear falsas expectativas.

A partir de dos artículos científicos de revisión se logró determinar una diferencia notoria entre las cifras de prescripción de estos fármacos, esto debido a que durante el año 2022 las cifras de pacientes con tratamiento antifibrótico tanto en el continente europeo y latinoamérica eran similares, pero para el año 2023 estas cifras disminuyeron alrededor de un 12% esta diferencia de porcentajes podría estar asociados a un alto costo y acceso limitado a estos fármacos.

Por medio de un estudio observacional llamado CAPACITY que no solo logró la aprobación de la pirfenidona, si no también se identificó que este fármaco posee efectos antiinflamatorios y antifibróticos, que disminuyen el depósito de células de tipo inflamatorias y atenúa la proliferación de fibroblastos.

Por medio de un estudio se evidencia que existe una diferencia del doble en la dosis entre los países del continente asiático y el resto del mundo lo que genera una reducción en la tasa de CVF más lenta. (Sofía., et al, 2024)

Un estudio de cohorte observacional logro determinar una disminución en la prueba de caminata de 6 minutos, un mayor grado de tolerancia al ejercicio y menos efectos adversos graves en los pacientes que se les suministro ambos antifibróticos en comparación con el placebo. Además, este fármaco genera una disminución de CVF  $\geq 10\%$ , pero no una reducción de los síntomas como la tos y/o disnea.

Respecto al nintedanib, todos los artículos científicos seleccionados concuerdan en que ralentiza la progresión de la fibrosis pulmonar, reduce el deterioro de la función pulmonar, mejora la esperanza de vida y disminuye el riesgo de exacerbaciones agudas, razón por la cual es recomendado por la Sociedad Chilena de enfermedades respiratorias para el control de los síntomas.

En un estudio de tipo observacional con seguimiento de pacientes portadores de FPI y tratados con nintedanib, no se observó diferencia significativa de supervivencia entre hombres y mujeres, pero si se evidencia un contraste en la supervivencia entre pacientes mayores y menores de 60 años. (Undurraga 2022).

Respecto a la combinación de estos dos antifibróticos se puede aludir que no existe interacción al contrario se genera un efecto sinérgico, dando como resultado un alto grado de tolerancia, esta combinación permite un descenso en la tasa de deterioro de la función pulmonar comparado con la monoterapia.

Existen fármacos catalogados como complementarios, es decir que no forman parte de la primera línea de tratamiento de esta enfermedad, los cuales pueden ser combinados con los antifibróticos, con el fin de potencializar el efecto de estos últimos.

El primero de ellos N- acetilcisteína según lo publicado por Thong, McElduff y Henry, 2023 quienes anotan que a pesar de ser el primer fármaco aprobado para el tratamiento de FPI posee características antioxidantes, pero no ofrece beneficios significativos en la preservación de la CVF, lo cual está relacionado con la presencia de una mutación genética en algunos pacientes.

Los fármacos antiácidos, pese a que la ERGE se presenta en muchos de los pacientes aún hoy no se conoce el verdadero papel que tiene esta comorbilidad en la patogénesis de la FPI, por lo que es necesario realizar investigaciones que permitan conocer a detalle lo anterior.

Uno de los artículos publicado por Thong, McElduff & Henry, 2023 establecen dos resultados distintos por lo que no muestra de forma clara los beneficios ya que mencionan que pacientes con terapia antiácida presentaron una disminución menor en la CVF a las 30 semanas de tratamiento, pero también anotan que los pacientes que recibían fármacos antiácidos o se sometieron a una cirugía antirreflujo no obtuvieron mejores resultados. Es por lo anterior que los lineamientos internacionales actuales no recomiendan la prescripción de antiácidos en pacientes con FPI.

Con respecto al sildenafil tres artículos concuerdan que a pesar de forma parte de las opciones terapéuticas de otras enfermedades como la HP, en múltiples estudios se logró determinar que poseen efectos beneficiosos en pacientes con FPI con una mejoría en la tolerancia al ejercicio y una recuperación en la disfunción ventricular derecha, pero hacen énfasis en la necesidad de realizar más estudios sobre la eficacia de este fármaco. Sin embargo, a partir de un ensayo controlado aleatorizado, en el que se evaluó la eficacia de sildenafil en combinación con nintedanib, los resultados no fueron los esperados y los pacientes no presentaron ningún cambio.

De acuerdo con los anticoagulantes un estudio no ciego determinó un beneficio de supervivencia de un año con anticoagulación específicamente heparina más warfarina en pacientes con FPI. Sin embargo, en otro estudio realizado posteriormente, la warfarina se asoció con un aumento de la mortalidad por todas las causas. (Wu, et al 2024). Por lo que aún sigue siendo incierto los beneficios de la implementación de anticoagulantes en los pacientes con FPI. Respecto a la terapia antiviral uno de los artículo publicado por Thong, McElduff y Henry (2023) establecen que a pesar de que aún se desconoce si las infecciones virales se encuentran relacionadas con la patogénesis de esta enfermedad, esto debido a que se ha detectado con

mayor frecuencia CMV, VEB y virus del herpes en los pulmones de los pacientes con FPI versus pacientes sanos, por ejemplo el virus del herpes provoca una alteración de la proteína surfactante en las células epiteliales alveolares, lo que conduce al estrés del retículo endoplásmico, en consecuencia, a la fibrosis y progresión de esta enfermedad.

Estos autores también señalan que un ensayo clínico controlado aleatorizado de fase I informó que el valganciclovir fue tolerado como complemento a la pirfenidona y se observó una mejoría de la CVF; sin embargo, debido al tamaño de la población y el corto tiempo del estudio, aun no se puede obtener una conclusión sobre el verdadero efecto en la función pulmonar.

Dentro de la triple terapia se incluyen la prednisolona, azatriopina y n- acetilcisteína, los cuales han sido implementado desde hace muchos años, inclusive desde antes de la aprobación de los fármacos antifibróticos, pero se asoció a un aumento en la tasa de hospitalizaciones, mortalidad y eventos adversos graves en pacientes con FPI. (Undurraga 2022)

Por lo anterior es válido preguntar ¿Cómo se logró determinar que esta terapia triple tenía efectos negativos sobre los pacientes con fibrosis pulmonar? Con base a los hallazgos del ensayo clínico PANTHER-IPF, en el cual se evidenció un aumento en el número de pacientes que murieron al ser tratados con esta terapia. (Amaral, Colares & Kairalla, 2023)

Con base a la literatura revisada resulta importante mencionar que la tos y disnea son los principales síntomas que presentan los pacientes con FP, pero se debe enfatizar en que muchos de estos fármacos no son recomendaciones específicas para esta enfermedad, sin embargo, por la similitud de síntomas con otras enfermedades pulmonares como el EPOC se han implementado en algunos pacientes, lo que ha generado altas tasas de ineffectividad y/o interrupción del fármaco, es decir son datos que han sido extrapolados a poblaciones distintas.

Por lo anterior todos los autores de estos artículos concuerdan en que los opioides son la primera línea para el manejo de la tos, los cuales han logrado disminuir considerablemente la frecuencia e intensidad de este síntoma, aunque generalmente se prefiere la codeína a la morfina, pero muchos de los estudios clínicos disponibles actualmente se centran en el papel de la morfina ya que por sus propiedades permite relajación del paciente y con ello un manejo controlado.

De acuerdo con lo anterior el estudio clínico conocido como PACIFY Cough ha determinado que la tos crónica disminuye en hasta un 70% con la morfina en pacientes con esta enfermedad. Según Janowiak, Szymanowska y Siemińska, (2022) los opioides se caracterizan por ser la primera línea de tratamiento para la disnea ya que actúan sobre los receptores del sistema nervioso central y periférico modulando así la percepción central de la disnea y reduciendo el impulso respiratorio.

El autor del artículo #3 se refiere a que en caso de hacer uso de las terapias farmacológicas disponibles y el paciente no presenta resultados positivos, es decir presenta una tos de tipo refractaria se pueden optar por otras medidas no farmacológicas como la derivación a clínicas especializadas en tos.

De los artículos seleccionados solo dos se refieren a la talidomida, pero ambos concuerdan en que resultan ser beneficiosos en el manejo de la tos logrando disminuir la frecuencia e intensidad, sin embargo, un ensayo de tipo controlado aleatorio que si bien es cierto resulta ser eficaz; pero solo un 20% de los pacientes con FPI lo toleraron. (Wu., et al 2022)

Respecto a los neuromoduladores solo uno de los artículos seleccionados indica que se debe realizar una prueba de tratamiento para la tos en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con un neuromodulador (gabapentina) ya que por medio de un estudio clínico aleatorizado se logró determinar una disminución de la tos después de este tratamiento. (Janowiak, Szymanowska y

Siemińska, 2022). Este autor también señala que si posterior al empleo de opioides y gabapentina no resulta eficaz en la disminución de la tos las guías recomiendan la implementación de logopedia, especialmente combinada con pregabalina.

El cromoglicato de sodio inhalado dos de los artículos del periodo 2022 y 2023 resultaron ser los únicos que mencionan de forma poco extensa lo relacionado con este fármaco, el cual es considerado un estabilizador de los mastocitos. Por medio de un estudio realizado en pacientes con FPI se logró determinar que este fármaco disminuye la frecuencia de la tos, sin embargo, no mejoró la calidad de vida de estos pacientes.

Respecto a los corticoides un estudio realizado mostró que debido a su alto grado de capacidad antiinflamatorias a altas dosis estos poseen un potente efecto en la disminución de la tos, sin embargo, otros estudios desaconsejan su uso en altas dosis debido a los múltiples efectos adversos, aumento en la tasa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. (Mann., et al 2021)

Respecto a los corticoides uno de los artículos del año anterior menciona que estos pueden aumentar el dolor en los pacientes con FPI, sin embargo, este mismo autor difiere al mencionar que este fármaco podría ser empleado como analgesia, pero recalca que no hay evidencia que lo respalden.

Las exacerbaciones son eventos ocurren con bastante frecuencia y causan el 50% de las muertes, dos artículos científicos obtenidos de la búsqueda en las diferentes bases de datos aluden a que los corticoides son el tratamiento de elección y en caso de que se deba disminuir o interrumpir los corticoides estos se deben reducir de forma gradual durante varias semanas o meses y con una estrecha vigilancia por parte del personal de salud con el fin de prevenir recaídas.

Amaral, Colares y Kairalla, (2023) señalan que la prevención de las exacerbaciones de esta enfermedad es por medio de los antifibróticos ya que sigue siendo el mejor tratamiento basado

en la evidencia científica, que pese a que los pacientes pueden presentar una exacerbación aguda esta se caracteriza por un retraso en el tiempo hasta el primer evento y frecuencia disminuida, respecto a los pacientes que no lo consumen.

Estos autores también mencionan que ante la presencia de insuficiencia respiratoria en estos pacientes resulta beneficioso el empleo de cánula nasal de alto flujo, ya que posee un menor trabajo respiratorio y entrega de Fio2 alta con mejor tolerabilidad por parte de los pacientes.

Algunos autores de los artículos seleccionados han considerado que el uso de ventilación mecánica se encuentra contraindicada esto debido a que se ha determinado una mayor tasa de mortalidad, comparada con la ventilación no invasiva, pese a que este último presenta mayor riesgo de barotrauma se considera una alternativa adecuada.

Dos de los artículos científico señalan aspectos relevantes sobre el nuevo enfoque con el que se busca establecer nuevas terapias con el fin de no solo brindar calidad de vida los pacientes, sino también una mayor supervivencia, ya que comparada con enfermedades como el cáncer posee un peor pronóstico.

A partir de estudios clínicos en fase 3 de tratamientos novedosos, se ha concluido la necesidad de conocer a detalle la fenotipificación de los pacientes con FPI esto basándose en los marcadores genéticos, lo que permitiría perfeccionar los enfoques de tratamiento y con ello mejores resultados en estos pacientes. (Sofia., et al, 2024)

Dentro de estas terapias se pueden mencionar:

Según Thong, McElduff y Henry (2023) el pamrevlumab es un anticuerpo humano recombinante que se une al factor de crecimiento del tejido conectivo, lo que previene la activación de la señalización profibrótica que redujo la caída de la CVF  $\geq 10\%$ , pese a su eficacia aproximadamente un cuarto de los pacientes presentó alguna reacción adversas graves inducida

por el fármaco. Estos autores concuerdan que este fármaco posee buen efecto sobre la disminución de la función pulmonar y baja mortalidad por todas las causas; por lo que puede convertirse en un fármaco trascendental para el tratamiento de la FPI en el futuro.

De acuerdo con múltiples estudios se han logrado determinar que la alteración microbiana pulmonar podría aumentar el riesgo no solo de presentar esta enfermedad si no también permite una mayor progresión, por lo que se busca los beneficios de la implementación de antibióticos como cotrimoxazol o doxiciclina, pero aún no se ha logrado obtener adecuados resultados clínicos al ser prescrita en pacientes con FPI. (Sofia., et al 2024)

Según un estudio realizado por Kolb, Crestani y Maher en el año 2023 los inhibidores de la panfosfodiesterasa 4 (PDE4) que afectan las respuestas inflamatorias, inmunes y procesos fibróticos, se han considerado con una alternativa adecuada en el tratamiento en un futuro cercano de la FPI debido a que estos receptores han sido ubicados en el pulmón, particularmente en fibroblastos y en el músculo liso de la arteria pulmonar.

Como lo señalan Hasan., et al (2022) dentro de estas nuevas opciones disponibles para el tratamiento de la fibrosis pulmonar se puede mencionar la implementación de compuestos activos aislados, extractos crudos de plantas, es decir consiste en mezclas de diferentes productos vegetales. Estas moléculas naturales resultan beneficiosas ya que generan inhibición del proceso de inflamación, el estrés oxidativo y la estimulación endotelial.

Con lo anterior concuerda también los autores PangQ., et al (2022) quienes en uno de sus apartados aluden que la patogénesis de la FPI se encuentra relacionada con la estasis sanguínea a partir de lo cual se generó la teoría de la medicina herbaria tradicional China que permitirá la adecuada circulación sanguínea, sin embargo, aún no hay estudios suficientes sobre este tema.

En resumen y de acuerdo con dos artículos científicos elegidos el tratamiento del futuro pretende que sea basado en biomarcadores propios de esta enfermedad y teniendo como eje principal la medicina personalizada esto se lograría al reconocer las modificaciones genéticas que presenta cada paciente.

En relación con las alternativas no farmacológicas se incluyen: trasplante pulmonar, oxigenoterapia, rehabilitación pulmonar, educación sobre el curso de la enfermedad al paciente y sus cuidadores, inmunización, nutrición y cuidados paliativos.

Al menos uno de los artículos durante el periodo de 2021-2024 se refiere al trasplante pulmonar, que es considerado como la única opción terapéutica con un beneficio en la supervivencia de aproximadamente 4.5 a 5.5 años, pero resulta curioso mencionar que uno de los artículos 2024 la tasa de supervivencia es de 3 años, es decir es menor que lo mencionado por los artículos de años anteriores, a pesar esta reducción ninguno de los autores explica la razón.

Uno de los artículos del año 2022 establece que la principal condición que deben presentar los pacientes con FPI para optar por esta cirugía es el descenso acelerado de la CVF, la rehabilitación pulmonar ha resultado eficiente e inclusive se ha convertido un coadyuvante terapéutico postcirugía y se ha observado que mejora la disnea, una mayor calidad de vida y alto grado de tolerancia al ejercicio.

Este argumento, sería coherente con lo establecido con los autores Janowiak, Szymanowska y Siemińska, (2022) quienes mencionan que la FPI presenta pérdida de la distensibilidad pulmonar que se asocia con un aumento del trabajo respiratorio lo que con lleva a disnea. Por lo que respecto a la oxigenoterapia se debe dejar claro que los pacientes con FPI se caracterizan porque en muchas ocasiones desarrollan una frecuencia espiratoria elevada, por lo que el

empleo de una cánula nasal convencional de bajo flujo puede no ser beneficioso en estos casos. (Singh., et al 2024)

Un ensayo controlado aleatorio llamado: AmbOx, en el cual se logró determinar el beneficio del oxígeno en pacientes con hipoxia de esfuerzo, es decir con saturación de oxígeno al 88% quienes presentaron una mejoría en la prueba de caminata de los 6 minutos y en las actividades de la vida diaria. (Oliveira et al, 2022) por lo que la recomendación es colocar oxígeno suplementario cuando la saturación de oxígeno se encuentra por debajo de 88% o entre 88% y 90% en pacientes que asocian policitemia y/o HP.

Se podría indicar que en al menos dos artículos científicos se menciona que los pacientes y sus cuidadores se les debe brindar información adecuada de la enfermedad, sin empleo de palabras técnicas para que puedan entenderlo de forma clara, recordando que la atención debe ser individualizada e integral.

Los artículos científicos seleccionados coinciden en que los cuidados paliativos deben basarse en las áreas espirituales, psicológico y social que incluya no solo a los pacientes sino también a sus cuidadores y/o familiares, y tienen como objetivo la reducción de los síntomas y alivio del sufrimiento con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente. Además, recalcan el hecho que esta opción terapéutica debe ser empleada en pacientes con estadio leve ósea no necesariamente referir a pacientes que se encuentran en la etapa final de la vida.

Solamente un artículo científico del año 2023 se refiere a la desnutrición que puede ser generada por el avance de la enfermedad e inclusive por el mismo tratamiento lo que con lleva a problemas en la calidad de vida, aumento de la tasa de mortalidad y menor tolerancia al ejercicio. Este mismo autor anota que la vitamina D desempeña un papel crucial en el proceso

inmunológico por lo que la detección de una deficiencia y tratamiento oportuno de esta podría ser beneficioso.

En cuanto a las inmunizaciones dos artículos de revisión recomiendan la aplicación de vacunas a los pacientes con fibrosis pulmonar esto con el fin de protegerlos contra el neumococo y la influenza.

Es interesante señalar que solamente uno de los artículos científicos publicado por Mann., et al 2021 de todos los revisados mencionan que la logopedia, fisioterapia y la terapia de lenguaje ha demostrado una disminución de la tos crónica y con ello una mejor calidad de vida. Estas incluyen educación y técnicas sobre el control de la tos, higiene laríngea y asesoramiento psicoeducativo, medidas que se complementan con neuromoduladores.

Dos artículos del 2021 y 2023 mencionan que los antifibróticos pueden presentar reacciones adversas principalmente a nivel gastrointestinal donde se incluyen: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y pérdida de peso, también se pueden presentar alteraciones a nivel hepático, por lo que resulta necesario realizar un monitoreo de la función hepática al inicio, luego de forma mensual por 6 meses.

Todos los estudios concuerdan en que la diarrea es la reacción adversa que presenta con mayor frecuencia ante la presencia de estos cuadros se recomienda el uso de loperamida, disminuir y/o interrumpir la dosis del antifibrótico y cumplir con una hidratación adecuada con el objetivo de no generar un agravamiento en la salud de estos pacientes.

Lo anterior se ejemplifica con lo propuesto por los autores Sofia., et al (2024) quienes por medio de estudios lograron determinar que el nintedanib presenta un mayor número de casos de reacciones adversas respecto a la pirfenidona, por lo que estos aumentan con la combinación de ambos fármacos.

Tal y como se mencionó anteriormente la única recomendación respecto al uso de corticoides es de forma esporádica principalmente en las exacerbaciones agudas, esto por los efectos adversos que se pueden presentar dentro de los cuales los autores Kašiković, et al (2022) mencionan la miopatía esteroidea, aumento de peso e hiperglicemia.

A partir de múltiples estudios se ha logrado determinar que, pese a la efectividad de los opioides estos pueden generar: molestias gastrointestinales: vomito, estreñimiento, bradicardia, tromboembolismo y neuropatía periférica.

En cuanto a la talidomida solamente un par de artículos se refieren a la bradicardia grave, por lo que un bajo porcentaje tolera este fármaco pese a su efectividad para disminuir la frecuencia e intensidad de la tos.

Según Thong, McElduff y Henry, (2023) describen que el cromoglicato de sodio inhalado puede provocar cefalea, diarrea, sequedad de boca y enrojecimiento; sin embargo, fueron de naturaleza leve a moderada.

El artículo #8 de la tabla del año 2021 indican que los inhibidores de la bomba de protones se han asociado en gran medida con infecciones respiratorias, deficiencia en la absorción de nutrientes y aumento en el riesgo de fracturas. Lo anterior es relevante debido a que son los adultos mayores en quienes más se desarrollan la FP por lo que se debe tener especial cuidado en administrar este fármaco, lo que concuerda con las recomendaciones internacionales quienes indican que no debe emplearse como medida profiláctica.

Las comorbilidades se pueden presentar de forma concomitante y favorecer en la progresión de la enfermedad por lo que resulta necesario no solo identificarlas si no tener el conocimiento del

abordaje de estas. Algunas comorbilidades son: hipertensión pulmonar, ERGE, cáncer de pulmón, enfermedades cardíacas, apnea obstructiva del sueño y depresión y/o ansiedad.

Según los autores Amaral, Colares & Kairalla, (2023) en un ensayo clínico la terapia inhalada de treprostínil en pacientes que presentan FPI e HP de forma simultánea ha mejorado la prueba de caminata de los 6 minutos, un mayor tiempo hasta el empeoramiento clínico y disminución del péptido natriurético cerebral en comparación con placebo. Otro artículo de ese mismo año menciona que el suministro de oxígeno suplementario en horas de la noche puede prevenir o prolongar la aparición de la HP.

En cuanto a la ERGE un ensayo aleatorizado descrito por Singh., et al (2024) sobre la funduplicatura laparoscópica de Nissen realizado en pacientes con FPI y reflujo gastroesofágico concluyó que este abordaje médico no redujo la incidencia de exacerbaciones agudas; lo que concuerda también con un metaanálisis sobre el uso de terapia antiácida publicado en el año 2023 que no logró exponer ningún efecto sobre la mortalidad, la cantidad de hospitalizaciones y/o el deterioro funcional.

En el cáncer de pulmón los médicos disponen de quimioterapia, radioterapia o intervenciones quirúrgicas, sin embargo, se debe tener en cuenta que estas opciones podrían aumentar la frecuencia de exacerbaciones agudas y con ello la mortalidad. (Mann., et al, 2021).

Dos de los artículos del 2021 y 2023 concuerdan en que el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño es la implementación de presión positiva (CPAP), sin embargo, concuerdan en que aún son necesario más estudios.

El artículo #1 publicado en el 2021 se refiere a que la FP puede provocar un aislamiento social que puede generar depresión y/o ansiedad, por lo cual se recomienda la atención psicológica se pueden emplear fármacos antidepresivos, benzodiazepinas y terapia cognitiva.

**CAPÍTULO VI**  
**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES

- A partir de los hallazgos de la búsqueda en la base de datos se puede mencionar que las investigaciones existentes se han enfocado en gran medida en el tratamiento de base con los antifibróticos, lo que impide la extensión del estudio.
- A partir de múltiples estudios se ha logrado determinar que estos fármacos antifibróticos tiene como principal objetivo el enlentecer la progresión de la enfermedad.
- Es importante que al momento del diagnóstico se hable de forma clara y concisa con el paciente y sus familiares y/o cuidador esto con la finalidad de no crear falsas expectativas sobre el curso de la enfermedad.
- Otro aspecto importante es reconocer que esta es una enfermedad que no posee cura, por lo que actualmente pese a múltiples esfuerzos en el descubrimiento de fármacos o medidas no farmacológicas como el trasplante de pulmón estas solo son medidas paliativas que buscan prolongar la vida de paciente con la mayor calidad posible.
- En cuanto a las comorbilidades que presentan la mayoría de los pacientes es necesario que el personal en salud posea la capacidad de reconocerlas.
- Debe ser de conocimiento para el personal médico el abordaje farmacológico y no farmacológico de las comorbilidades que puede desarrollar los pacientes con fibrosis pulmonar, ya que estas pueden agravar la enfermedad e inclusive provocar la muerte en un corto periodo de tiempo.
- Sin embargo, se debe hacer énfasis en que se requieren aún más estudios no solo sobre la patogénesis de la enfermedad sino también de los tratamientos, ya que muchos de ellos aún se encuentran en fase II o III con un alto grado de desconocimiento sobre la efectividad y seguridad.

- Con base a la revisión efectuada se puede observar que muchos de los fármacos que poseen mayores beneficios debieron ser interrumpidos por la presencia de efectos adversos que afectan aún más a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.
- En cuanto a los efectos adversos del tratamiento en la FPI se puede mencionar que a pesar de que se desarrollan con mucha frecuencia, la mayoría de ellos son leves y resuelven con medidas rápidas, sin embargo, un bajo porcentaje requiere interrumpir los fármacos de manera inmediata.
- Tomando como base los hallazgos, se puede señalar la importancia de que los profesionales en el área de salud conozcan las medidas farmacológicas y no farmacológicas disponibles según la literatura, con un enfoque multidisciplinario que se debe brindar a todos los pacientes no solo desde el inicio si no también en los últimos momentos de vida, los cuales pretenden mejorar la calidad de vida no solo de los pacientes sino también de sus cuidadores.
- Esto nos indica que, si bien se ha investigado sobre esta enfermedad, los resultados, aunque son enriquecedores aún hoy se puede catalogar como escasos e inclusive la mayoría de ellos son del continente europeo, lo cual se puede alejar a la realidad.
- Resulta importante mencionar que el abordaje de estos pacientes sea de forma individualizado e integral para este último resulta necesario conocer no solo las opciones disponibles si no también determinar en qué momento referir a los pacientes.

## 6.2 RECOMENDACIONES

A partir de esta revisión sistemática enfocada en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, y con base en los resultados obtenidos a partir de la búsqueda exhaustiva en la base de datos al finalizar esta investigación se podrían realizar una serie de recomendaciones:

Establecer lineamientos que faciliten el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Es importante ampliar aún más el tema no solo de la fibrosis pulmonar como tal si no también el tratamiento de esta, entendido como una enfermedad que cada vez más se presenta con mayor frecuencia.

Ampliar la investigación de los fármacos que se encuentran aún en fase II y fase III.

Realizar investigaciones de esta enfermedad en el territorio nacional, ya que en las bases de datos establecidas la información es inexistente por lo que se podría incentivar las investigaciones, además se podría optar por abordar temas como la disponibilidad en el país de medidas no farmacológicas a nivel público, esto con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Incitar a realizar investigaciones que permitan obtener una mayor información de calidad sobre las terapias a futuro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilera Eguía, R. (2014). ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21(6), 359-360. <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000600010>

Alfaro, Marco, & Alfaro, Ignacio. (2018). Uso de la función Solver de Excel para el cálculo de la velocidad de corrosión de acero al carbono en una solución de NaCl al 3,5 % saturada de oxígeno, O<sub>2</sub>: un tutorial práctico. *Educación química*, 29(2), 17-35. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2018.1.63703>

ATS Diagnóstico de la guía de práctica clínica de fibrosis pulmonar idiopática. 2018. Disponible en: [ALAT \(alatorax.org\)](http://alatorax.org)

Aragón-Vargas, L. F. (2015). La ética de la investigación científica (con énfasis en las ciencias del movimiento humano). *Pensar En Movimiento: Revista De Ciencias Del Ejercicio Y La Salud*, 13(2), 1–29. <https://doi.org/10.15517/pensarmov.v13i2.20787>

Amaral AF, Colares PFB, Kairalla RA. Idiopathic pulmonary fibrosis: current diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2023 Aug 7;49(4):e20230085. doi: 10.36416/1806-3756/e20230085. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37556670/>

Chavarría Mata, D. J., & Vargas Acuña, D. (2023). Síndrome de apnea obstructiva del sueño: aspectos básicos para la práctica clínica. *Revista Médica Sinergia*, 8(10). Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i10.1108>

Campos C, Caracterización de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con Enfermedad de Tejido Conectivo, abordaje clínico y diagnóstico. Repositorio institucional UCR, 2021. Disponible en: <https://kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/84262>

Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 2. Art. Disponible en: [Rehabilitación pulmonar para la enfermedad pulmonar intersticial | Cochrane](#)

Comes, A., Sgalla, G., Ielo, S., Magri, T., & Richeldi, L. (2023). Challenges in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: the importance of a multidisciplinary approach. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 17(4), 255–265. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2199156>

Espinosa, Á. C. (s/f). FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA. Neumomadrid.org. Recuperado el 5 de febrero de 2024, de [https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxii\\_3\\_fibrosis\\_pulmonar\\_idiopatica.pdf](https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxii_3_fibrosis_pulmonar_idiopatica.pdf)

Florenzano V M, Reyes C F. (2022). Tratamiento farmacológico en la fibrosis pulmonar idiopática. Drogas modificadoras de enfermedad. *Revista chilena de enfermedades*

respiratorias, 35(4), 287-292. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482019000400287>

Flood-Garibay JA, Méndez-Rojas MÁ, Pérez-Cortés EJ. Sistema inmune respiratorio y consecuencias de contaminación aérea por materia particulada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(3):170-80

García-Peñalvo, F. J. (2022). Desarrollo de estados de la cuestión robustos: Revisiones Sistemáticas de Literatura. *Education in the Knowledge Society (EKS)*, 23. Disponible en: <https://doi.org/10.14201/eks.28600>

García-Río, F., Alcázar-Navarrete, B., Castillo-Villegas, D., Cilloniz, C., García-Ortega, A., Leiro-Fernández, V., Lojo-Rodríguez, I., Padilla-Galo, A., Quezada-Loaiza, C. A., Rodríguez-Portal, J. A., Sánchez-de-la-Torre, M., Sibila, O., & Martínez-García, M. A. (2022). Biomarcadores biológicos en las enfermedades respiratorias. *Archivos de bronconeumología*, 58(4), 323–333. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.01.003>

Guinan E. Disqueratosis congénita. Servicios de información de EBSCO. DynaMed. Consultado el 8 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www.dynamed-com-uh.knimbus.com/condition/dyskeratosis-congenita>

Guerrero Bejarano, M. A. (2016). La Investigación Cualitativa. *INNOVA Research Journal*, 1(2), 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.33890/innova.v1.n2.2016.7>

Giménez-Candela, RM, González-Freire, L, Veiga-Villaverde, AB, & Crespo-Diz, C. (2022). Efectividad y seguridad de pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática. *Revista de la OFIL*, 32(2), 189-192. Epub 13 de febrero de 2023. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2022000200012>

Harrison: Principios de Medicina Interna, 20ª Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2018

Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C. y Baptista-Lucio, P. (2014). Selección de la muestra. En *Metodología de la Investigación* (6ª ed., pp. 170-191). México: McGraw-Hill. Disponible en: *Metodología de la investigación - Sexta Edición* (uaem.mx)

Janowiak P, Szymanowska-Narloch A, Siemińska A. IPF Respiratory Symptoms Management - Current Evidence. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 28;9:917973. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35966835/>

Kašiković Lečić S, Javorac J, Živanović D, Lovrenski A, Tegeltija D, Zvekić Svorcan J, Maksimović J. Management of musculoskeletal pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Ups J Med Sci*. 2022 Jul 11;127. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35910492/>

Kolb M, Crestani B, Maher TM. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2023 Feb 21;32(167):220206. Erratum in: *Eur*

Respir Rev. 2024 Mar 27;33(171):225206. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36813290/>

Moreno, Begoña, Muñoz, Maximiliano, Cuellar, Javier, Domancic, Stefan, & Villanueva, Julio. (2018). Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 11(3), 184-186. <https://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072018000300184>

Montesi, S. B., Fisher, J. H., Martínez, F. J., Selman, M., Pardo, A. y Johannson, K. A. (2020). Update in Interstitial Lung Disease 2019. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(4), 500–507. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0360UP>

Meltzer, E.B., Noble, P.W. Fibrosis pulmonar idiopática. *Orphanet J Rare Dis* 3, 8 (2008). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-8>

Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, Mallia P, Russell KE, Russell AM, Murphy E, Johnston SL, Schwartz DA, Wells AU, Cookson WO, Maher TM, Moffatt MF. El papel de las bacterias en la patogénesis y progresión de la fibrosis pulmonar idiopática. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2014; 190(8):906-13. Disponible en: doi: [10.1164/rccm.201403-0541OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0541OC). PMID: 25184687; PMCID: PMC4299577

Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z and Qu J (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front. Pharmacol.* 12:797292. Disponible en: [Fronteras | Fibrosis pulmonar idiopática: una actualización sobre la patogénesis \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.797292)

Maher TM, Streck ME. Terapia antifibrótica para la fibrosis pulmonar idiopática: tiempo para tratar. *Respir Res.* 6 de septiembre de 2019; 20(1):205. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492155/>

Manterola, Carlos, Asenjo-Lobos, Claudla, & Otzen, Tamara. (2014). Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*, 31(6), 705-718. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>

Munchel JK, Shea BS. Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *R I Med J* (2013). 2021 Sep 1;104(7):26-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437662/>

Margallo Iribarnegaray J, Churruca Arróspide M, Matesanz López C, Pérez Rojo R. Enfermedad pulmonar intersticial difusa [Interstitial Lung Disease]. *Open Respir Arch.* 2023 May 8;5(2):100248. Spanish. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10369608/>

Molina-Molina, M., Buendía-Roldán, I., Castillo, D., Caro, F., Valenzuela, C., & Selman, M. (2022). Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. *Archivos de bronconeumología*, 58(5), 418–424. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.12.006>

Paula Miozzo<sup>12</sup>, A., Wattle<sup>34</sup>, G., Moreira Hetzel<sup>5</sup>, G., Altmayer<sup>6</sup>, S., Zaione Nascimento<sup>3</sup>, D., Cadore<sup>4</sup>, E., Florian<sup>23</sup>, J., da Costa Machado<sup>23</sup>, S., & Della Mía Plentz<sup>23</sup>, R. (2023). Ambulatory oxygen therapy in lung transplantation candidates with idiopathic pulmonary

fibrosis referred for pulmonary rehabilitation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, e20220280. Disponible en <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3798/en-US/antifibrotic-therapy-in-idiopathic-pulmonary-fibrosis-candidates-for-lung-transplantation-undergoing-pulmonary-rehabilitation>

López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). 2017. Disponible en: [Informe-OSTEBA.-FLC-3.0.pdf \(ser.es\)](#)

Osorio A., Belkis E., & Añez B., Esteban. (2016). Estructura referencial y prácticas de citación en tesis doctorales en educación. *Revista de Investigación*, 40(89), 105-122. Recuperado en 15 de febrero de 2024, de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1010-29142016000300006&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1010-29142016000300006&lng=es&tlng=es).

Organización Mundial de la Salud OMS. 2012. Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos. Disponible en: [Pautas y guías para CEC de WHO y OPS.pdf \(ucr.ac.cr\)](#)

Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Aug 2;4:123. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539138/>

Oliveira, A., Fabbri, G., Gille, T., Bargagli, E., Duchemann, B., Evans, R., Pinnock, H., Holland, A. E., Renzoni, E., Ekström, M., Jones, S., Wijsenbeek, M., Dinh-Xuan, A. T., & Vaghegini, G. (2023). Holistic management of patients with progressive pulmonary fibrosis. *Breathe EpiHealth: Epidemiology for Health*, 19(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/20734735.0101-2023>

PangQ, Li G, Cao F, Liu H, Wei W, Jiao Y (2022). Clinical efficacy of Chinese herbs for supplementing qi and activating blood circulation combined with N-acetylcysteine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and network metaanalysis. *PLoS ONE*17(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265006>

Reyes C, F. Definition, pathogenesis and risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, (2019). 35(4), 261-263. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482019000400261>

Richeldi L. Fibrosis pulmonar idiopática. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 9 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www-dynamed-com-uh.knimbus.com/condition/idiopathic-pulmonary-fibrosis>

Roldán B, Caro F, Aguirre N. Registro latinoamericano de fibrosis pulmonar idiopática REFIPI. *Alatorax.org*. Recuperado el 2 de febrero de 2024, de <https://alatorax.org/es/publicaciones/respirar/37/registro-latinoamericano-de-fibrosis-pulmonar-idiopatica-refipi>

Rodríguez, Enrique Arce, Castro Madrigal, Adrián, Penón Portmann, Mónica, Ramírez Cisneros, Benjamín, & Vargas Soto, Irene. (2015). Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el ámbito laboral. *Medicina Legal de Costa Rica*, 32(1), 125-133. Retrieved February 8, 2024, from [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152015000100015&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100015&lng=en&tlng=es).

Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S. K., Morell, F., Flaherty, K. R., Wells, A., Martinez, F. J., Azuma, A., Bice, T. J., Bouros, D., Brown, K. K., Collard, H. R., Duggal, A., ... Wilson, K. C. (2018). Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(5), e44–e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255st>

Salinas, M., Florenzano, M., Wolff, V., Rodríguez, J. C., Valenzuela, H., Fernández, C., & Undurraga, Á. (2019). Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. *Revista Médica de Chile*, 147(11), 1458–1467. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001101458>

Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environment factors. *Eur Respir J*. 2019; 53 (2). Disponible en: [Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors | European Respiratory Society \(ersjournals.com\)](https://www.ersjournals.com/doi/10.1183/13996622.01012019)

Sáinz Menéndez, Benito. (2006). Enfisema pulmonar y bullas de enfisema: Clasificación. Diagnostico. Tratamiento. *Revista Cubana de Cirugía*, 45(3-4). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932006000300022&lng=es&tlng](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932006000300022&lng=es&tlng)

Sociedad Torácica Americana. Fibrosis pulmonar idiopática: diagnóstico y tratamiento. Declaración de consenso internacional. la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS). Am J Respir Crit Care Med. 2000 Feb; 161(2 Pt 1):646-64. Disponible en: [10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00)

Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, Choi M, Dharwadkar P, Torres F, Girod CE, Weissler J, Fitzgerald J, Kershaw C, Klesney-Tait J, Mageto Y, Shay JW, Ji W, Bilguvar K, Mane S, Lifton RP, Garcia CK. La secuenciación del exoma vincula las mutaciones en PARN y RTEL1 con la fibrosis pulmonar familiar y el acortamiento de los telómeros. Nat Genet. mayo de 2015; 47(5):512-7. Epub 13 de abril de 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25848748/>

Sánchez-Serrano, S., Pedraza-Navarro, I., & Donoso-González, M. (2022). ¿Cómo hacer una revisión sistemática siguiendo el protocolo PRISMA? Bordón Revista de Pedagogía. <https://doi.org/10.13042/bordon.2022.95090>

Santillan G. lectura critica de la evidencia. 2014. Año XXI (63): 15-18 Disponible en: [https://enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/63\\_01.pdf](https://enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/63_01.pdf)

Sisson T.H., & Claar D, & Chesnutt M.S., & Prendergast T.J. (2015). Enfermedades pulmonares. Hammer G.D., & McPhee S.J.(Eds.), Fisiopatología de la enfermedad, 8e. McGraw-HillEducation. Disponible en <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2755&sectionid=230165010>

Serra López-Matencio JM, Gómez M, Vicente-Rabaneda EF, González-Gay MA, Ancochea J, Castañeda S. Pharmacological Interactions of Nintedanib and Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Times of COVID-19 Pandemic. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Aug 20;14(8):819. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34451916/>

Sofia C, Comes A, Sgalla G, Richeldi L. Promising advances in treatments for the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Apr;25(6):717-725. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38832823/>

Singh V, Ulasov I, Gupta S, Singh A, Roy VK, Kharwar RK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Where do We Stand and How Far to Go? *Discov Med*. 2024 Jan;36(180):22-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38273744/>

Miranda G., Salinas M. (2019). *Diagnóstico diferencial de la fibrosis pulmonar idiopática*. *Rev Chil Enferm Respir* 2019; 35: 266-267. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rcher/v35n4/0717-7348-rcher-35-04-0266.pdf>

Mann J, Goh NSL, Holland AE, Khor YH. Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Rehabil Sci*. 2021 Oct 18;2:751798. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36188759/>

Talmadge, E. K. (2024). Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *UpToDate*. Recuperado el 8 de febrero de 2024, de <https://www-uptodate-com->

[uh.knimbus.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonaryfibrosis?search=fibrosis%20pulmón&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](http://uh.knimbus.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonaryfibrosis?search=fibrosis%20pulmón&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

Thong, L.; McElduff, EJ; Henry, MT Ensayos y tratamientos: actualización sobre farmacoterapia para la fibrosis pulmonar idiopática. Vida 2023, 13, 486. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life13020486>

Tvsvkgk T, Handa A, Kumar K, Mutreja D, Subramanian S. Chemotherapy-Associated Pulmonary Toxicity-Case Series from a Single Center. South Asian J Cancer. 2021 Nov 11;10(4):255-260. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8719973/>

Talmadge E King, Jr, MD. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Recuperado el 26 de enero de 2024. Disponible en: [https://www.uptodate-com-uh.knimbus.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=fibrosis%20pulmonar&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default](https://www.uptodate-com-uh.knimbus.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=fibrosis%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default)

Torres, M., Paz, K., y Salazar, F. G. (2019). Métodos de recolección de datos para una investigación. Recuperado de [http://fgsalazar.net/LANDIVAR/ING-PRIMERO/boletin03/URL\\_03\\_BAS01.pdf](http://fgsalazar.net/LANDIVAR/ING-PRIMERO/boletin03/URL_03_BAS01.pdf)

Tello Vera, Stalin. (2022). Tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática con células madre adultas autólogas de médula ósea. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 38(3). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086402892022000300006&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892022000300006&lng=es&tlng=es)

Sánchez T; Concha I. Estructura Y Funciones Del Sistema Respiratorio. *Neumología Pediátrica*, [s.l.], v.13, p.101–106, 2021. Disponible en:

<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=02ef4c78-a259-34fb-8de6-5c190b015e5c>.

Undurraga, Á. (2015). FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA. *Revista médica Clínica Las Condes*, 26(3), 292–301. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.006>

Undurraga P, Álvaro, Reyes C, Felipe, Velásquez M, José Luis, Azócar B, Claudia, Cabello A, Hernán, Aguayo C, Miguel, Vargas d, Manuel, Maturana s, Daniela, & Díaz h, Daniela. (2019). Terapias adyuvantes a la terapia anti fibrótica en la fibrosis pulmonar idiopática. Importancia del manejo multidisciplinario. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 35(4), 293-303. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482019000400293>

Undurraga A. (2022). Seguimiento de 20 pacientes portadores de fibrosis pulmonar idiopática tratados con Nintedanib. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 38(3), 160-167. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482022000400160>

Villarroel B K., Jérez-M D, Campos J C., Delgado F P., & Guzmán G I. P. (2018). Función pulmonar, capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Revisión de la literatura. *Revista de La Facultad de Medicina*, 66(3), 411–417. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63970>

Vázquez-García, J.C., Salas-Hernández, J., Pérez, R., y Montes de Oca, M. (2014). Respiratory Health in Latin America: Number of Specialists and Human Resources Training. *Archivos de Bronconeumología*. 50 (1): 34-39. DOI: 10.1016/j.arbr.2013.12.003

van Geffen C, Deißler A, Quante M, Renz H, Hartl D, Kolahian S. (2021). Regulatory Immune Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Friends or Foes? *Front Immunol*. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33995390/>

Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática. *Annu Rev Pathol*. Disponible en: [10.1146/annurev-pathol-012513-104706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050627/). Epub 13 de septiembre de 2013. PMID: 24050627; PMCID: PMC4116429.

Wim A. Wuyts, Carlo Agostini, Katerina M. Antoniou, Demóstenes Bouros, Raquel C. Chambers, Vincent Cottin, Jim J. Egan, Bart N. Lambrecht, Rik Lories, Helen Parfrey, Antje Prasse, Carlos Robalo-Cordeiro, Eric Verbeken, Johny A. Verschakelen, Athol U. Wells, Geert M. Verleden. *Revista Respiratoria Europea* 2013 41: 1207-1218; Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/41/5/1207>

Wu Z, Banya W, Chaudhuri N, Jakupovic I, Maher TM, Patel B, Spencer LG, Thillai M, West A, Westoby J, Wijssenbeek M, Smith J, Molyneaux PL. PAciFy Cough-a multicentre, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of morphine sulphate for the treatment of pulmonary Fibrosis Cough. *Trials*. 2022 Mar 2;23(1):184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236391/>

Wu, X., Li, W., Luo, Z., & Chen, Y. (2024). A comprehensive comparison of the safety and efficacy of drugs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis based on randomized controlled trials. *BMC Pulmonary Medicine*, 24(1), 1–25. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-02861-w>.

Xaubet, A., Molina-Molina, M., Acosta, O., Bollo, E., Castillo, D., Fernández-Fabrellas, E., Rodríguez-Portal, J. A., Valenzuela, C., & Ancochea, J. (2017). Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de bronconeumologia*, 53(5), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.011>

## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

## **GLOSARIO**

**6MWT:** Prueba de marcha de 6 minutos

**ALAT:** Asociación Latinoamericana de Tórax

**AOS:** Apnea obstructiva del sueño.

**CC16:** Proteína secretora de células Club

**CCL18:** Ligando de quimiocina CC-18;

**CMV:** Citomegalovirus.

**CPAP:** Presión positiva continua de la vía aérea.

**CPT:** Capacidad pulmonar total

**CVF:** Capacidad vital forzada

**CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud.

**DLCO:** Capacidad de difusión de monóxido de carbono

**EAC:** Enfermedad arterial coronaria.

**EP:** Embolia pulmonar

**EPID:** Enfermedad pulmonar intersticial difusa

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ERGE:** Enfermedad de reflujo gastroesofágico.

**FPI:** Fibrosis pulmonar idiopática

**FPP:** Fibrosis pulmonar progresiva

**HP:** Hipertensión arterial pulmonar

**IAM:** Infarto agudo de miocardio.

**IL-6:** Interleucina-6

**KL6:** Antígeno de Krebs von den Lungen-6

**LOXL2:** lixil oxidasa 2

**MEC:** Matriz extracelular

**MMP1:** Metaloproteasas de matriz

**MMP7:** Metaloproteasas de matriz 7

**MUC5B:** Mucin 5B

**NAC:** N-acetilcisteína

**NIU:** Neumonía Intersticial Usual

**PARN:** Regulador de alargamiento de telómeros helicasa 1

**RTEL1:** Ribonucleasa poli(A)-específica

**SP-A:** Proteína del surfactante A

**SP-D:** Proteína del surfactante D

**SpO2:** Saturación de oxígeno.

**TCAR:** Tomografía computarizada de alta resolución

**TERT:** Transcriptasa inversa de la telomerasa

**TGF- $\beta$ :** Factor de crecimiento transformador-beta

**VC:** Volumen corriente

**VD:** Vasodilatadores

**VEB:** Virus de Epstein-Barr.

**VEF 1:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**VEF1 /CVF:** Índice volumen espiratorio forzado el primer segundo y capacidad vital forzada

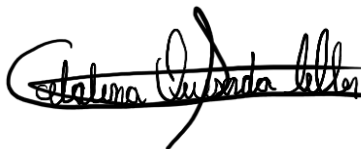
**YKL40:** Proteína quitinasa-3-similar-1

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1: DECLARACIÓN JURADA**

Yo Catalina Quesada Steller, cédula de identidad numero 2 0723 0019, en condición de egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura de Medicina y Cirugía titulado “Análisis exhaustivo de los tratamientos para la fibrosis pulmonar: una revisión sistemática, 2024.” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Así mismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 18 de agosto del 2024.

Catalina Quesada Steller

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Catalina Quesada Steller', written over a horizontal line.

## ANEXO 2: CARTA DEL TUTOR

San José, Viernes 06 de setiembre de 2024

Señores

Departamento de Registro

Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante *Catalina Quesada Steller*, cédula de identidad número 2-0723-0019, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación el trabajo de investigación titulado: **ANÁLISIS EXHAUSTIVO DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA FIBROSIS PULMONAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2024**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se ha incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A.	ORIGINAL DEL TEMA	10%	8%
B.	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C.	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	30%	27%
D.	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	17%
E.	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEÓRICO	20%	18%
F.	TOTAL		90%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura

Atentamente

**MAXIN  
CUBERO  
DOUDINSKEI  
(FIRMA)**

Digitally signed by  
MAXIN CUBERO  
DOUDINSKEI (FIRMA)  
Date: 2024.09.08  
13:08:30 -06'00'

Dr. Maxin Cubero Doudinskei

COD. 15753

## ANEXO 3: CARTA DEL LECTOR

### CARTA DEL LECTOR

San José, 12 noviembre 2024

Departamento de Servicios Estudiantiles  
Universidad Hispanoamericana  
Presente

Estimados señores:

La estudiante **Catalina Quesada Steller**, cédula de identidad número **2-07230019**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **ANALISIS EXHAUSTIVO DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA FIBROSIS PULMONAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 2024**. El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



DRA. KAREN JARA  
Céd. 113680471  
Cód. 13226

## ANEXO 4: CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)

### CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION

San José, 05 diciembre 2024

Señores:

Universidad Hispanoamericana

Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Catalina Quesada Steller con número de identificación 207230019 autor (a) del trabajo de graduación titulado ANÁLISIS EXHAUSTIVO DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA FIBROSIS PULMONAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2024 presentado y aprobado en el año 2024 como requisito para optar por el título de *Licenciatura en Medicina y Cirugía*; (SI) autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que, con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



207230019

**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)  
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y  
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

**Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional**

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.