

Experiencia sobre el uso de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en hospital de Puerto Montt

CARLOS INZUNZA P.^{*,1,2}, RAÚL RIQUELME O.², KRIKOR KOURY K.³,
GABRIELA ALTAMIRANO U.⁴, MAURICIO RIQUELME O.^{1,2}, CRISTIÁN MEDINA A.^{1,2},
JAVIER RIQUELME D.^{1,2}, CRISTIÁN ACEVEDO H.³, LORETO ARAYA S.⁴

Experience on the use of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis at Puerto Montt Hospital in southern Chile

Background: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a disease of unknown cause and high mortality. Pirfenidone may reduce the decline in lung function and improve progression-free survival. Despite being approved for use in IPF, there is little data on its use in Chile, and at the Puerto Montt Hospital it was recently approved for a restricted number of patients. **Objective:** To study the clinical, functional and tolerance outcomes obtained with Pirfenidone in patients with IPF, seeking to increase the number of treated patients and/or incorporate nintedanib. **Methods:** Prospective descriptive study of 25 subjects diagnosed with IPF treated at the Puerto Montt Hospital in Southern Chile between April 2022 and April 2023. Clinical, functional, and radiological information was recorded, along with reported adverse events and adherence to the medication. **Results:** Of 25 patients with IPF, 50% had dyspnea ≥ 2 on mMRC scale, 13 had a $DL_{CO} \leq 50\%$, and 22% had a final SpO_2 in the six minutes walk test $\leq 88\%$. Ten patients had an adverse reaction to the medication, but only one had to discontinue it, the other patients controlled the symptoms by reducing the dose. At one year of follow-up, 74% maintained treatment, the main cause of discontinuation was the progression of the disease. 29% had a decline in FVC $\geq 5\%$ in one year. **Conclusions:** In our study, it was possible to treat patients with deteriorated lung function, achieving good adherence to treatment, stability of lung function, and reduction of symptoms, even using reduced doses of Pirfenidone.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis; Pirfenidone; Follow-up studies; Progression-free survival.

Resumen

Introducción: La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad de causa desconocida y alta mortalidad. Pirfenidona puede reducir el declive de la función pulmonar y mejorar la sobrevida libre de progresión. A pesar de su aprobación, en Chile hay pocos datos sobre su uso y en el Hospital de Puerto Montt fue recientemente aprobada para un número restringido de pacientes. **Objetivo:** Estudiar los resultados clínicos, funcionales y de tolerancia obtenidos con pirfenidona en FPI buscando ampliar el número de pacientes tratados y/o incorporar nintedanib. **Métodos:** Estudio descriptivo prospectivo de 25 sujetos con diagnóstico de FPI tratados en el Hospital de Puerto Montt entre abril de 2022 y abril de 2023, se consignó información clínica, funcional, eventos adversos reportados y la adherencia al fármaco. **Resultados:** De 25 pacientes con FPI, el 50% tenía disnea ≥ 2 en la escala mMRC, trece

Fuentes de apoyo financiero: este estudio no contó con financiamiento de ningún tipo. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

¹ Servicio de Medicina Interna, Unidad de Neumología, Hospital de Puerto Montt, Chile.

² Escuela de Medicina Universidad San Sebastián, sede de la Patagonia, Puerto Montt, Chile.

³ Médico becado, Programa Medicina Interna, Universidad San Sebastián sede de la Patagonia, Puerto Montt, Chile.

⁴ Servicio de Urgencia, Clínica Andes Salud Puerto Montt, Chile.

tenían $DL_{CO} \leq 50\%$ y 22% tenía una SpO_2 final en el test de caminata de 6 min $\leq 88\%$. Diez pacientes tuvieron alguna reacción adversa al medicamento pero solo uno debió suspenderlo, los demás pacientes controlaron los síntomas reduciendo la dosis. Al año de seguimiento, el 74% mantuvo el tratamiento, la principal causa de suspensión fue la progresión de la enfermedad. El 29% tuvo una caída de la CVF $\geq 5\%$ en un año. **Conclusiones:** En nuestro estudio fue posible tratar pacientes con función pulmonar deteriorada lográndose una buena adherencia al tratamiento, estabilidad de la función pulmonar y disminución de los síntomas, aun utilizando una dosis reducida de pirfenidona.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Pirfenidona; Estudios de seguimiento; supervivencia libre de progresión.

Introducción

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial de causa desconocida que evoluciona hacia una fibrosis pulmonar progresiva y se asocia a una alta mortalidad¹. Al igual que en muchos países, en Chile la pirfenidona está aprobada para el tratamiento de la FPI. La evidencia clínica ha demostrado que pirfenidona puede reducir la tasa de declive de la capacidad vital forzada (CVF) y mejorar la sobrevida libre de progresión en pacientes con FPI^{2,3}. Aunque los datos nacionales son escasos, se ha reportado un aumento del diagnóstico y una mayor carga de la enfermedad para los servicios de salud en diferentes comunas de Santiago en las últimas décadas⁴.

El mecanismo de acción de la pirfenidona no está completamente elucidado, pero se ha demostrado que inhibe la producción de colágeno y modula vías de señalización profibróticas como la del factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$) y la del factor de transcripción relacionado con miocardina (MRTF). Sus efectos antifibróticos ayudan a reducir la acumulación de miofibroblastos y la deposición excesiva de matriz de colágeno en el intersticio pulmonar y en el espacio alveolar⁵.

Los efectos colaterales de la droga son fundamentalmente digestivos (náuseas, vómitos, dispepsia) y cutáneos (fotosensibilidad, erupciones cutáneas), pero han sido calificados como leves o moderados y que rara vez llevan a discontinuar la droga⁶.

En el hospital de Puerto Montt (HPM), Región de Los Lagos, se comenzó a usar pirfenidona para el tratamiento de la FPI en abril del año 2022 y por razones de costo, solo fue autorizado su uso para un máximo de 25 pacientes seleccionados por criterios clínicos. Después de un año de uso continuado del fármaco en pacientes con FPI que consultan en el policlínico de enfermedades respiratorias comunicamos nuestra experiencia.

Objetivos

Buscando obtener resultados que nos permitiesen aumentar el número de pacientes autorizados para tratamiento o incorporar nintedanib al arsenal farmacológico, estudiamos 25 pacientes con FPI tratados con pirfenidona en el policlínico de neumología del HPM.

Estos pacientes fueron seguidos por un período de 12 meses, evaluando la evolución de los síntomas, la función pulmonar, la tolerancia al fármaco y la suspensión y/o interrupción del tratamiento.

Pacientes y Métodos

Posterior a la firma del consentimiento informado, se incluyeron 23 pacientes para el análisis, se excluyeron dos enfermos, uno por negarse a firmar el consentimiento y otro por inasistencia a los controles. Fueron seleccionados si cumplían con los siguientes criterios: diagnóstico confirmado de FPI según normas internacionales¹, ser mayor de 40 años, CVF $\geq 50\%$ y/o capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) $\geq 50\%$, TC (tomografía computarizada) de tórax con un patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU) definitivo o probable y tener un puntaje mMRC de disnea ≤ 3 . Se excluyeron los pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales de causa conocida o con presencia de comorbilidades que determinaran limitaciones funcionales significativas o fueran factores de mal pronóstico vital. La valoración de las comorbilidades se realizó mediante el índice de Charlson⁷.

Los síntomas clínicos fueron consignados al ingresar al protocolo, la disnea fue evaluada utilizando la escala modificada del Medical Research Council (mMRC)^{8,9} y se consideró significativo una variación de un punto en la escala de 0 a 4, la tos se evaluó en frecuencia e intensidad y se estableció que un paciente tenía tos intensa cuan-

do era emetizante, provocaba disnea o interfería con las actividades normales o con la calidad de vida¹⁰. Dentro de los hallazgos positivos del examen físico, se registró en forma dirigida la presencia de crepitaciones tipo velcro, hipocratismo digital y hallazgos sugerentes de enfermedad del tejido conectivo.

La función pulmonar se evaluó mediante la CVF, la capacidad de difusión medida con monóxido de carbono (DLco) y el test de caminata de 6 minutos (TC6m). Se consideró que hubo una variación significativa en la función pulmonar cuando ocurría un declive en la CVF de al menos un 5% en un año o un declive en el DLco de al menos un 10% en un año^{1,11}. En relación al TC6m, se evaluó principalmente la distancia recorrida en seis minutos y la desaturación de oxígeno durante el ejercicio. Se consideró como resultado desfavorable una disminución de más de 50 metros en 6 meses o un nadir de la oximetría (SpO₂) por debajo de 88%^{12,13}.

Todos los pacientes tenían una TC de alta resolución de tórax al ingresar al estudio y se estableció un patrón NIU (Neumonía Intersticial Usual) basado en la presencia de opacidades reticulares finas, bronquiectasias por tracción y panalización de predominio periférico y basal. Se consideró como 'NIU probable' la presencia de un patrón reticular con bronquiectasias y/o bronquiolectasias por tracción y podían presentar opacidades en vidrio esmerilado leve y panalización escasa o ausente¹⁴. A todos los pacientes con patrón NIU se les realizó perfil inmunológico con ANA (anticuerpos antinucleares), FR (factor reumatoideo), ACCP (anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado), ENA (antígeno nuclear extraíble), ANCA (anticuerpos anticitoplasmáticos) y un panel de miositis. El seguimiento clínico y funcional se realizó a los 3-6 y 12 meses. Se registró los eventos adversos reportados y la adherencia total o parcial al tratamiento en cada control. El esquema de pirfenidona utilizado fue la administración oral de Fiboran (Abbott bioequivalente), cápsulas 267 mg, 2.403 mg/día, ajustada según tolerancia hasta un mínimo de 1602 mg diarios. El tratamiento siempre se inició en dosis ascendentes para favorecer su tolerancia.

Para el análisis estadístico, las variables obtenidas se almacenaron y analizaron usando el paquete estadístico SPSS para Windows® 29.0, (SPSS, Chicago, IL, USA). Los resultados fueron expresados como valores promedio \pm desviación estándar para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Se emplearon test paramétricos o no paramétricos según distribución

de los datos para comparar variables continuas. Test exacto de Fisher para variables categóricas. Un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Se analizaron 23 casos, edad promedio 66 ± 8 años (rango 44-80), trece mujeres (56,5%). Procedían principalmente de Puerto Montt (65,2%) y solo 2 casos eran rurales. Catorce (61%) habían sido fumadores con IPA (índice paquete año) promedio de 26 (rango 7-80) y el tiempo de suspensión promedio fue de 6 años. Las ocupaciones fueron diversas siendo la más frecuente las labores domésticas en 3 casos (13%). Las comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión Arterial 11 (47,8%), Diabetes Mellitus 7 (30,4%), Dislipidemia 6 (26,1%), Enfermedad Coronaria 3, Insuficiencia Cardíaca 3 (13%), y 1 caso (4,3%) con Enfermedad Renal Crónica.

El índice de comorbilidades de Charlson fue de $3,0 \pm 1,8$ (0-8). Hubo 2 casos (8,7%) con antecedentes familiares de FPI: una madre y un hermano y un caso tenía antecedentes de hospitalización por FPI.

Los principales síntomas al ingresar al protocolo fueron disnea 15/23 (65%), tos 14/23 (61%) y esputo consignado en 13 casos (56%). La severidad de la disnea en la escala mMRC varió entre 1 y 3 siendo ≥ 2 en el 50% de los casos. En 10 casos (43,5%) había hipocratismo digital y el 100% tenía crepitaciones tipo velcro.

Hubo 2 casos con Patrón ANA (+), (un hombre AC-4, nuclear granular fino título 1:80 y una mujer AC-1, nuclear homogéneo, título 1:1.280), el factor reumatoideo fue positivo en dos, (1 hombre con 21 UI/ml y una mujer con 230 UI/ml). Cuatro pacientes tuvieron un Panel de miositis (+) una cruz, 3 varones (2 Mi-2 alfa, 1 PM-Scl75) y una mujer con NXP2. Los anticuerpos ENA, antiCCP y ANCA fueron todos negativos. En ninguno de estos pacientes se pudo configurar una enfermedad de tejido conectivo. Veintidós pacientes (96%) tenían una TC de tórax con patrón fibrótico, se consideró como NIU definitivo a 17 (74%) y como NIU probable a 5 (22%), Hubo un caso con un patrón sugerente de neumonitis por hipersensibilidad crónica. En ninguno se realizó estudio histológico.

Los índices de función pulmonar (CVF y DLco) y los resultados de la prueba de caminata de 6 min al inicio del tratamiento y en los controles seriados, se muestran respectivamente en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Capacidad vital forzada (CVF) y capacidad de difusión (DL_{CO}) al ingreso al protocolo y durante los controles en 23 pacientes con FPI tratados con Pirfenidona en un año de seguimiento

	CVF Valor medido (L)	CVF Porcentaje (%)	DL _{CO} Porcentaje (%)
Ingreso	2,2 ± 0,5 (1,2 - 3,0)	76 ± 17 (42 - 113)	46 ± 11,6 (23 - 69)
3 meses	2,2 ± 0,5 (1,2 - 3,1)	78 ± 19,6 (41 - 109)	44,8 ± 12,4 (19 - 59)
6 meses	2,2 ± 0,5 (1,3 - 3)	80 ± 19 (43 - 110)	48,7 ± 11 (31 - 68)
12 meses	2,1 ± 0,5 (1 - 3)	73 ± 18 (36 - 108)	40 ± 15 (11 - 62)

Valores expresados como media ± DS (rango). CVF en valor medido en litros y porcentaje del valor predicho; DL_{CO} expresado en porcentaje del valor predicho.

Tabla 2. Distancia recorrida y oximetría (SpO₂) en prueba de caminata de 6 minutos al ingreso al protocolo y durante los controles en 23 pacientes con FPI tratados con Pirfenidona en un año de seguimiento

	Distancia recorrida metros	SpO ₂ (%) Inicio prueba	SaO ₂ (%) Fin prueba
Ingreso	455 ± 117 (150 - 630)	95 ± 2 (90 - 98)	91 ± 7 (75 - 88)
3 meses	475 ± 112 (180 - 615)	95 ± 2,7 (88 - 99)	92 ± 5 (78 - 99)
6 meses	468 ± 112 (240 - 600)	94,7 ± 2,9 (89 - 98)	91 ± 5 (78 - 99)
12 meses	471 ± 98 (255 - 560)	95 ± 2,4 (89 - 99)	84 ± 12 (59 - 96)

Valores expresados como media ± DS (rango). SpO₂ (oximetría de pulso al inicio y al final de la prueba de caminata de 6 min).

Al ingresar al protocolo, dos casos tenían una CVF ≤ 50% (8,7%), trece casos tenían un DLCO ≤ 50% (56,5%), y cinco (21,7%) tenían una SpO₂ final en el Tc6m ≤ 88%.

En el control de 3 meses, 10 casos (43%) tenían alguna reacción adversa al medicamento principalmente digestiva (8) y cutánea (2), de los 8 con síntomas digestivos, uno debió suspender el tratamiento y 7 lograron controlar los síntomas reduciendo la dosis diaria, dos pacientes reportaron fotosensibilidad y no hubo suspensión ni reducción de dosis por esta causa. En este primer control también hubo una disminución de la disnea estimada por mMRC, siendo ≥ 2 en el 9% de los casos, la tos también se redujo en intensidad y frecuencia (61 a 39%). En el segundo y tercer control los pacientes que toleraron bien el tratamiento desde el inicio lo continuaron en forma regular y bien tolerado.

Al año de seguimiento, 17 pacientes mantuvieron el tratamiento con pirfenidona (74%), seis lo suspendieron, uno por reacción adversa, uno falleció por causa extrapulmonar, 3 por progresión de la enfermedad de los cuales un paciente falleció y otro se cambió a nintedanib.

El 29% de los pacientes tuvo una caída de la CVF ≥ 5% y el 18% mostró un declive de la DL_{CO} ≥ 10%. La distancia caminada en el TC6m

disminuyó más de 50 metros en el 23% con caída de la SpO₂ a menos de 88%, dos en los primeros 6 meses y dos en el segundo semestre,

Discusión

Pirfenidona es un agente antifibrótico que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la FPI. En los estudios CAPACITY y ASCEND, se detectó una reducción significativa en la progresión de la enfermedad, medida por la disminución de la CVF y la supervivencia libre de progresión.^{3,6} En un análisis combinado de estos ensayos, pirfenidona redujo la proporción de pacientes con una disminución del 10% o más en la CVF o muerte en un 43.8% y aumentó la proporción de pacientes sin disminución en un 59.3%.

En nuestro estudio la falta de un grupo control y el número reducido de casos tratados no permitió obtener resultados con significancia estadística, no obstante, se observó una ausencia de progresión de la enfermedad medido por CVF de un 71%. En el primer control de 3 meses los pacientes reportaron menos disnea y tos y si bien la pirfenidona ha demostrado eficacia en la mejoría de la función pulmonar y en la capacidad de ejercicio^{3,6}, los datos en cuanto a remisión de

síntomas específicos, como la tos y la disnea, son más limitados. En el estudio ASCEND, no se observó una diferencia significativa en las puntuaciones de disnea entre los grupos de pirfenidona y placebo⁶; sin embargo, un análisis *post-hoc* de pacientes con función pulmonar más deteriorada mostró una mejora en la puntuación del cuestionario de disnea de la Universidad de California-San Diego (UCSD-SQBQ) con pirfenidona¹⁵. En cuanto a la tos, aunque no se reportaron diferencias significativas, en los grandes estudios, uno más pequeño sugirió una reducción en la frecuencia de la tos y una mejora en la calidad de vida relacionada con la tos, aunque este carecía de un grupo control¹⁶.

En nuestra serie, una fracción importante de pacientes eran adultos mayores con comorbilidades significativas y una función pulmonar inicial deteriorada producto de una enfermedad más avanzada, la DLco promedio era de un 46% y el 56,5% tenía una DLco < 50%. En el TC6m, el cual es una buena herramienta para medir la capacidad de ejercicio y existe una buena correlación entre la función pulmonar y la saturación de oxígeno durante el esfuerzo¹¹, había 5 casos con SaO₂ ≤ 89 al final de la prueba y se mantuvieron estables en el tiempo. La pirfenidona puede ser utilizada en pacientes adultos mayores con función pulmonar más deteriorada, similares a los nuestros, como se evidencia en varios estudios clínicos de FPI avanzada, definida por una CVF menor al 50% y/o una DLco menor al 35%^{15,17-20}, en estos estudios, pirfenidona demostró reducir la tasa de declive de la función pulmonar y disminuyó el riesgo de mortalidad^{15,17} y siendo una droga antifibrótica que ralentiza la progresión de la enfermedad, es plausible introducirla en cualquier momento evolutivo, incluido aquellos con mayor deterioro.

En cuanto a la seguridad, el tipo de eventos adversos reportado fue similar a los descritos en la literatura, siendo los más relevantes los de tipo gastrointestinal (malestar abdominal, dispepsia), estos estuvieron presentes en el 35% de los pacientes, pero solo hubo una suspensión por este motivo, los demás lograron mantener el tratamiento reduciendo la dosis. Dos estudios también han mostrado que dosis más bajas de pirfenidona pueden ser efectivas y bien toleradas, lo que sugiere que la reducción de dosis puede ayudar a manejar los efectos adversos sin comprometer la eficacia^{5,6}. Por otro lado, el perfil de seguridad de pirfenidona en pacientes con FPI avanzada es generalmente consistente con el observado en pacientes con enfermedad menos avanzada¹⁷, aunque los eventos adversos serios podrían ser

más frecuentes debido a la edad, las comorbilidades y al estado avanzado de la enfermedad¹⁸. Es importante señalar que en la práctica clínica, con frecuencia los pacientes mayores pueden requerir ajustes de dosis por intolerancia al fármaco. Un estudio encontró que los pacientes mayores son más propensos a necesitar una reducción de la dosis de pirfenidona, pero incluso a dosis reducidas, el tratamiento puede ser efectivo¹⁹.

En resumen, nuestra experiencia con pirfenidona en FPI es positiva, se logran beneficios en la reducción de los síntomas, ralentización del deterioro de la función pulmonar, incluso en casos de enfermedad más avanzada y tiene un perfil de seguridad aceptable al ser posible reducir la dosis en aquellos casos con menor tolerancia. Este medicamento es de alto costo y no tiene respaldo de financiamiento en Chile. No está cubierto por la ley GES ni por la ley Ricarte Soto y los hospitales públicos tienen dificultades para incorporarlo a su arsenal farmacológico ya que deben usar fondos propios. Si bien su efecto terapéutico no es curativo, la evidencia muestra un efecto real en los síntomas, en el enlentecimiento de la progresión y en la sobrevida libre de deterioro.

Este estudio muestra el esfuerzo de un hospital de provincia por financiar el tratamiento para un número limitado de pacientes en control regular en un policlínico de especialidad y busca demostrar la eficacia y eventualmente argumentar a favor de aumentar la cobertura en nuestro hospital o en otros similares que con seguridad tienen problemas similares.

Referencias bibliográficas

1. RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, THOMPSON C, INOUE Y, JOHKOH T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18-e47.
2. KIM E, KEATING G. Pirfenidone: a review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs* 2015; 75(2): 219-30.
3. KING T, NOBLE P, ALBERA C, BRADFORD W, COSTABEL U, DU BOIS R, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 243-53.
4. DALES R, BLANCO-VIDAL C, CAKMAK S. The association between air pollution and hospitalization of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Chile: A Daily Time Series Analysis. *Chest* 2020; 158(2): 630-6.
5. MA H-Y, VANDER HEIDEN J, UTTARWAR S, XI

- Y, N'DIAYE E, LACANNA R. Inhibition of MRTF Activation as a Clinically Achievable Antifibrotic Mechanism for Pirfenidone. *Eur Resp J* 2023; 61(4): 2200604.
6. KING T, BRADFORD W, CASTRO-BERNARDINI S, FAGAN E, GLASPOLE I, GLASSBERG M, ASCEND STUDY GROUP. A phase 3 trial of Pirfenidone in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The N Eng J Med* 2014; 370(22): 2083-92.
 7. YAGYU H, MUROHASHI K, HARA Y, SAIGUSA Y, AOKI A, KOBAYASHI N, et al. Clinical utility of a composite scoring system including Charlson Comorbidity Index score in patients with interstitial lung diseases. *J Thorax Dis.* 2020; 12(10): 5774-82.
 8. BAUTIN N, FERLIN J, TERCE G, TERNYNCK C, VALENTIN V, WEMEAU L, et al. Frequency and Characteristics of refractory dyspnea in idiopathic fibrosing interstitial pneumonia. *Respiratory Medicine* 2024; 222:107526.
 9. PAPIRIS S, DANIIL Z, MALAGARI K, KAPOTSIS G, SOTIROPOULOU C, MILIC-EMILI J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2005; 99(6): 755-61.
 10. KHOR YH, JOHANNSON K, MARCOUX V, FISHER J, ASSAYAG D, MANGANAS H, et al. Epidemiology and Prognostic Significance of Cough in Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210(8): 1035 - 44.
 11. LEE H, KIM SY, PARK YS, CHOI SM, LEE JH, PARK J. Prognostic Implication of 1-Year Decline in Diffusing Capacity in Newly Diagnosed Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Scientific Reports.* 2024; 14(1): 8857.
 12. KHOR YH, FAROOQI M, HAMBLY N, JOHANNSON K, MARCOUX V, FISHER J, et al. Trajectories and Prognostic Significance of 6-Minute Walk Test Parameters in Fibrotic Interstitial Lung Disease: A Multicenter Study. *Chest* 2023; 163(2): 345-57.
 13. DU BOIS RM, ALBERA C, BRADFORD WZ, COSTABEL U, LEFF J, KING T, et al. 6-Minute Walk Distance Is an Independent Predictor of Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J.* 2014; 43(5): 1421-9.
 14. FUKHARA J, KONDOH Y, BROWN K, KIMURA T, KATAOKA K, MATSUDA T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020; 55(4): 1802465.
 15. NATHAN S, COSTABEL U, ALBERA C, BEHR J, WUYTS W, KIRCHGAESSLER KU, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir Med* 2019; 153:44-51.
 16. BIRRING S, KAVANAGH J, IRWIN R, KEOGH K, LIM K, RYU JH. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel. *Chest* 2018; 154(4): 904-17.
 17. BERH J, NATHAN S, COSTABEL U, ALBERA C, WUYTS W, GLASSBERG M, et al. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Advanced Versus Non-Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Post-Hoc Analysis of Six Clinical Studies. *Adv Ther.* 2023; 40 (9): 3937-55.
 18. COSTABEL U, ALBERA C, GLASSBERG M, LANCASTER L, WUYTS W, PETZINGER U, et al. Effect of pirfenidone in patients with more advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2019; 20 (1): 55.
 19. KIM J, CHUNG C, CHO HS, KIM HC. Factors associated with dose reduction of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A study based on real-world clinical data. *Plus One* 2023; 18(2): e0281295.

Correspondencia a:
 Dr. Carlos Inzunza P.
 Avda. Bellavista 123 oficina 402
 Puerto Montt, Chile.
 Email:carlos.inzunza@uss.cl