

RECIBIDO:
23 octubre 2021
APROBADO:
4 enero 2022

Registro latinoamericano de fibrosis pulmonar idiopática REFIPI

*Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis
REFIPI*

Ivette Buendía-Roldán¹, Fabián Caro², Lorena Noriega-Aguirre³

Ivette Buendía-Roldán
0000-0002-8230-0749
Fabián Caro
0000-0003-2484-1923
Lorena Noriega-Aguirre
0000-0003-1806-9797

1. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.
2. Hospital de rehabilitación respiratoria, María Ferrer, Buenos Aires, Argentina.
3. Centro de diagnóstico y tratamiento de enfermedades respiratorias CEDITER, Ciudad de Panamá, Panamá.

AUTOR CORRESPONSAL:

Lorena Noriega-Aguirre. lonoriega@gmail.com

Resumen

Introducción: la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente de las neumonías intersticiales idiopáticas con peor pronóstico. La incidencia y prevalencia, así como las características de los pacientes, varían en el mundo y no son muy bien conocidas. Con el objetivo de obtener datos regionales de Latinoamérica, el departamento de enfermedades intersticiales de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) planteó, en 2014, realizar el primer registro regional de fibrosis pulmonar idiopática, llamado REFIPI.

Metodología: REFIPI es un estudio multicéntrico, multinacional, transversal y descriptivo, en el que se registraron variables: demográficas, clínicas, laboratorio, función pulmonar, tomografía del tórax, biopsia pulmonar, tratamientos administrados, eventos adversos por antifibróticos y mortalidad.

Resultados: entre 2014 y 2019 se desarrolló la plataforma digital y el registro de 974 casos de FPI, con la

15^o Congreso
ALAT
Lima • 20–23 julio 2022
PERÚ

El mayor reencuentro de
los y las profesionales de la
Salud Respiratoria Latinoamericana

Sé parte activa, te invitamos desde ya

participación de 14 países de Latinoamérica, lo que fue el primer registro regional de FPI. Esto fue posible gracias a la participación de 157 médicos especialistas en neumología que aportaron pacientes al proyecto.

Conclusiones: el desarrollo del registro de FPI dejó de ser un sueño y se convirtió en una realidad. Aportó valiosa información de datos demográficos y clínicos de la enfermedad, así como carencias y necesidades en diferentes países del continente latinoamericano.

Palabras claves: fibrosis pulmonar idiopática (FPI), registro latinoamericano de FPI (REFIPI), enfermedad pulmonar intersticial.

Abstract

Introduction: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common of the idiopathic interstitial pneumonias with the worst prognosis. The incidence and prevalence, as well as the characteristics of the patients, vary throughout the world and are not very well known. To obtain regional data from Latin America, the department of interstitial diseases of the Latin American Thorax Association (ALAT) proposed, in 2014, to carry out the first regional registry of idiopathic pulmonary fibrosis, called REFIPI.

Methodology: REFIPI is a multicenter, multinational, cross-sectional and descriptive study, where variables were recorded: demographic, clinical, laboratory, lung function, chest tomography, lung biopsy, treatments administered, adverse events due to antifibrotic agents and mortality.

Results: between 2014 and 2019, the digital platform and the registry of 974 IPF cases were developed, with the participation of 14 Latin American countries, being the first regional IPF registry. This was possible thanks to the participation of 157 pulmonology specialists who contributed patients to the project.

Conclusions: the development of the IPF

registry ceased to be a dream and became a reality, providing valuable information on demographic and clinical data on the disease, as well as deficiencies and needs in different countries of the Latin American continent.

Keywords: Pulmonary Hypertension, RELAHP II - HAPred.co, WHO FC, right heart catheterization.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), se asocia con el envejecimiento y afecta más a hombres que a mujeres en una relación de 2:1, es la NII de peor pronóstico, debido a la imposibilidad de curarla.¹⁻³ En el mejor de los casos, desde 2014, con el advenimiento de los fármacos antifibrosantes se ha logrado retrasar la progresión de la enfermedad⁴⁻⁶ y con el trasplante pulmonar que solo algunos países tienen de manera sistemática, mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{7,8}

La incidencia y prevalencia es variable a nivel global⁹⁻¹¹ y para el año 2014, se planteó la necesidad de crear registros globales que permitieran conocer, en tiempo real, más características de esta enfermedad, en las diferentes regiones del mundo.¹²⁻¹⁴

En 2020 se publicaron los resultados del primer registro nacional de FPI en Chile que se realizó a través de una encuesta electrónica con la participación de 40 neumólogos de 13 regiones del país, abarcó 700 pacientes e identificó que el 73% tenía un patrón definitivo de neumonía intersticial usual en tomografía, la mayoría eran mayores de 60 años y solo el 16% requirió biopsia para el diagnóstico.¹⁵ Mientras que en el registro de la India se reportó un bajo porcentaje de biopsias 7,5% de 1084 pacientes del registro que relacionaron con una deficiencia de cirujanos de tórax y patólogos con experiencia en diagnosticar enfermedades intersticiales.¹⁶ La importancia de los registros queda clara para conocer la situación específica de la región y los potenciales puntos de mejora para el diagnóstico de esta enfermedad que sigue siendo letal a pesar de los tratamientos antifibróticos.

En Latinoamérica, el departamento de enfermedades intersticiales de ALAT planteó, durante el congreso Medellín 2014, realizar un registro regional llamado REFIPI. (Figura 1).

Figura 1.

Departamento enfermedades intersticiales ALAT, gestión 2014–2016.



Objetivos

Los objetivos del registro incluyeron conocer la situación de FPI en Latinoamérica y específicamente: determinar características demográficas de la FPI en la región; promover la creación de registros nacionales; determinar características clínicas y uso de pruebas de diagnóstico como son la tomografía de tórax de alta resolución e histopatología; describir tratamientos utilizados y la respuesta a ellos en la “vida real”, sobrevida y causas de muerte; así como identificar las barreras que enfrentan los neumólogos en Latinoamérica para la atención de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Metodología

El proyecto se desarrolló con base en una estrategia de 6 fases:

Fase I Identificación del potencial y factibilidad del registro.

Se creó un grupo inicial de trabajo con los ex directo-

res del departamento de enfermedades intersticiales: doctores Moisés Selman, Alvaro Undurraga, Ronaldo Kairalla, Mayra Mejía, Pablo Curbelo y directivos de ese momento: doctores Lorena Noriega, Ivette Buendía y Fabián Caro, que luego de intercambio de comunicaciones confirmaron la necesidad de realizar el registro para apoyar la mejora de recursos diagnósticos y tratamiento.

Fase II Presentar el proyecto a miembros del departamento.

Durante el congreso-Wasog 2015 en Brasil, en reunión del departamento de enfermedades intersticiales, se presentó la primera propuesta del proyecto y se recibió retroalimentación y recomendaciones para mejorar y garantizar visibilidad de todos los participantes.

Fase III Protocolo y estructura ejecutiva del registro

En el 2016, en Panamá, se realizó una reunión de tra-

Figura 2.

Reunión de trabajo en Panamá.



bajo (figura 2) en la que se definieron variables a registrar, se diseñó una plataforma virtual y se estableció la estructura del comité permanente del registro y sus funciones. Quedó conformada de la siguiente forma (figura 3): representantes ante el comité ejecutivo de ALAT, director y vicedirector vigentes del departamento de enfermedades intersticiales; sus funciones incluyen: realizar trámites administrativos y brindar reportes periódicos al comité ejecutivo de ALAT.

Coordinadores generales del registro: serían miembros del departamento que trabajan activa-

mente para dar continuidad al proyecto. Dentro de sus funciones están realizar: reuniones periódicas para coordinar, invitar y dar soporte a médicos de diferentes países para incluir en el registro, conseguir requerimientos del proyecto, trabajar de la mano con el soporte técnico ALAT para mantener la plataforma en funcionamiento, brindar soporte a los coordinadores de país, revisar periódicamente los avances en el proyecto y estar en contacto estrecho con los responsables y dar aprobación final de los casos.

Asesores clínicos del registro: fueron los profesos-

Figura 3.

Organigrama.



res que brindaron aportes significativos durante todas o alguna fase, sus funciones son orientar y sugerir en temas de logística, protocolo y ejecución del proyecto.

Coordinadores de país: fueron médicos activos que organizaron en su país los centros participantes. Dentro de sus funciones estaba trabajar con los coordinadores generales del registro, realizar trámites con comités de ética locales, ingresar pacientes y aprobar los pacientes ingresados por otros médicos en el país, confirmando que se trataba de casos de FPI, de acuerdo con las Guías de diagnóstico ATS/ERS/JRS/ALAT 2011¹⁷ y resolver otros temas internos del país.

Consultores externos: profesionales que brindaron asesoría en temas específicos: radiología, estadística, metodología de investigación.

Médicos especialistas: fueron la parte fundamental del registro, quienes atienden a los pacientes, hacen los diagnósticos y los incluyen al sistema.

Fase IV. Integración de los países al proyecto.

Se realizó invitación vía correo electrónico del departamento de enfermedades intersticiales ALAT a todos sus socios y sociedades neumológicas de Latinoamérica, también se invitó durante la sesión del departamento de intersticiales en el congreso ALAT Chile 2016.

Fase V. Base de datos y financiamiento del registro.

El registro no recibió financiamiento directo para ninguna de sus fases. La plataforma inicial fue desarrollada por Boehringer-Ingelheim México, traspasada al departamento de enfermedades intersticiales en 2017 y actualmente la base de datos recabada es propiedad intelectual de ALAT.

Fase VI. Ejecución del registro

El 7 de noviembre de 2017 se dio apertura a la plataforma a través de la página oficial de ALAT, siendo Chile el primer país en ingresar un caso.

Diseño y población de estudio

El REFIPI es un estudio multicéntrico, multinacional, transversal y descriptivo. El protocolo fue aprobado por los comités de ética de cada centro/país participante y todos los participantes firmaron su consentimiento informado, el cual se mantiene en su centro bajo resguardo de su médico tratante. Al momento de registrar el caso a la plataforma, ingresa un código

compuesto por las iniciales del país, la abreviatura del nombre del paciente y la fecha de nacimiento.

La población de estudio fue la de los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática a partir del protocolo diagnóstico basado en las guías de diagnóstico de las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT 2011.¹⁵

Procedimiento del registro

Los médicos neumólogos interesados en participar en el registro, ingresaban a la plataforma, colocaban sus datos personales, profesionales y su país en <https://refipi.alatorax.org/registro>, creando un usuario y contraseña, posteriormente con estos datos ingresaban a la plataforma para registrar pacientes en <https://refipi.alatorax.org/login>.

Previo consentimiento informado de cada paciente, se ingresan variables demográficas, clínicas, función pulmonar, 5 cortes de tomografía y el informe de biopsia en caso de que lo tuviesen. Tabla 1.

Tabla 1.

Variables de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática registradas en el REFIPI.

Demográficas	
Sexo	
Masculino	
Femenino	
Edad	en años
País, estado/provincia	nombre
Clínicas	
Tiempo de síntoma	en meses
<i>Historia de tabaquismo y el índice paquete-año</i>	
No fumador	
Fumador	
Exfumador	
<i>Historia de otras exposiciones</i>	
Aves u otras	
<i>Índice de disnea</i>	
De acuerdo a mMRC en 0,1,2,3,4	
<i>Síntomas que sugieren otras enfermedades</i>	
Ojo y boca seca	
Fenómeno de Raynaud	
Síntomas articulares	
Debilidad muscular	
<i>Signos al examen físico</i>	
Hipocratismo digital	
Estertores o crepitantes tipo velcro	
Síntomas y/o antecedente de reflujo gastroesofágico	
Antecedente de familiares con enfermedad intersticial	

Tabla 1.

Continuación.

Laboratorios
<i>Anticuerpos antinucleares (FAN/ANA)</i> Patrón y dilución
<i>Factor reumatoideo</i> Positivo o negativo
Tomografía del tórax (5 cortes o niveles)
Arco aórtico – origen de grandes vasos Carina principal Venas pulmonares Entre venas pulmonares y diafragma Encima del diafragma derecho
Informe de biopsia pulmonar
Presión sistólica de arteria pulmonar
Función pulmonar
FVC - Capacidad vital forzada (Litros y %) FEV1 - Volumen espiratorio en el primer segundo
CPT – Capacidad pulmonar total VR – Volumen residual DLCO – Difusión de monóxido de carbono
<i>Test de caminata de 6 minutos</i> Distancia en metros Saturación basal Saturación final Uso o no de oxígeno
<i>Tratamiento</i> Para reflujo gastroesofágico Nintedanib Pirfenidona Triple terapia (esteroides, N-acetilcisteína, azatioprina) Presencia de eventos adversos
Exacerbación Trasplante Fallecimiento

Análisis y resultados esperados del registro

En dos años de registro, desde noviembre de 2017 hasta noviembre de 2019, se registraron en total 974 casos, gracias a la participación de 153 médicos de 14 países que son: Argentina, México, Chile, Perú, Brasil, Colombia, Panamá, Paraguay, República Dominicana, Uruguay, Ecuador, Guatemala, Bolivia y Venezuela, constituyéndose en un registro regional representativo en forma.

La información inicial del registro dará pauta para contestar los objetivos generales de REFIPI y sin duda, dada la respuesta obtenida por los diferentes países participantes, se podrán analizar diferentes temas de interés, por ejemplo, separando las poblaciones por sexo, por países que cuentan con centros especializados en enfermedades intersticiales versus los que

no cuentan con ellos, se determinará qué diagnósticos diferenciales confunden a los médicos de acuerdo a los casos que durante el proceso de confirmación se determinó que no cumplían los criterios de FPI, entre otras preguntas que irán surgiendo.

Conclusión

Sin duda el desarrollo de este registro dejó de ser un sueño y actualmente es una realidad que está estimulando el conocimiento tanto de datos epidemiológicos, como carencias y necesidades en diferentes regiones del continente. Será la piedra angular que nos aportará valiosa información para realizar actividades que permitan mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida en los pacientes afectados con FPI y permitirá a cada país tener información válida y real para la solicitud de diferentes apoyos en los gobiernos, siempre en beneficio de los pacientes.

Agradecimientos: al comité ejecutivo de ALAT de los periodos 2014-2016, 2016-2018, 2018-2020 y 2020-2022, por todo el apoyo en los procesos administrativos e interacción con sociedades nacionales para que el registro fuera una realidad regional. A los directores del departamento de intersticiales de ALAT de los mismos periodos, por darle continuidad al proyecto, elemento clave en el éxito del mismo.

A todos los médicos tratantes de pacientes, que cargaron casos en la plataforma, factor indispensable para el éxito del registro.

Al Dr. Alberto Hegewish director médico de Boehringer Ingelheim de la región de México, Centroamérica y Caribe, por facilitar el desarrollo inicial de la interfase y la posterior donación legal irrestricta a ALAT (por lo que no hubo ningún conflicto de interés ya que esta donación fue antes de ingresar el primer paciente al registro), al equipo TI de ALAT por el desarrollo y soporte técnico del proyecto en la fase de inicio, registro y análisis de la información.

Conflictos de interés: LNA es conferencista, becaria e investigadora de la industria farmacéutica con las siguientes entidades: Boehringer, Astrazeneca, Novartis y Glaxo (GSK). Para este manuscrito en particular

no hay ningún conflicto de intereses ni hubo ningún tipo de financiamiento externo, se pudo realizar gracias a la donación del tiempo de los autores.

Contribución de los autores: LNA: Desarrollo del protocolo, estructuración de fases de avance, inicio de trámites administrativos 2014-2016, invitaciones a países y neumólogos a participar como coordinadores y neumólogos del proyecto. Coordinación en el país y carga de casos en registro. Escritura de manuscrito Historia del REFIPI y revisión de manuscrito de resultados de REFIPI.

IBR: Desarrollo del protocolo, creación de base de datos e interfase digital, continuidad en trámites administrativos y obtención de cesión de derechos de plataforma de REFIPI para ALAT 2016-2018, invitaciones a países y neumólogos a participar como coordinadores y neumólogos del proyecto. Coordinación en el país y carga de casos en registro. Escritura de manuscrito historia del REFIPI y revisión de manuscrito de resultados de REFIPI.

FC: Desarrollo del protocolo, continuidad en trámites administrativos 2018-2020, invitaciones a países y Neumólogos a participar como coordinadores y neumólogos del proyecto. Coordinación en el país, carga de casos en registro. Revisión, depuración y análisis de datos, escritura de manuscrito del REFIPI y revisión de manuscrito historia de REFIPI.

Los editores en jefe, Dres. Carlos Luna y Francisco Arancibia, aprobaron este trabajo.

Referencias

1. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 3:378 (9807):1949-61.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 15:188(6):733-48.
3. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 10:378(19):1811-1823.
4. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 29:370(22):2083-92
5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 29:370(22):2071-82.
6. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* 2018; 22;19(1):32.
7. Sepúlveda LC, Leiva VV, Linacre SV et al. Trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar. Experiencia del Instituto Nacional del Tórax. *Rev Chil Enferm Respir* 2019 ;35(1):15-21.
8. Yu X, Li X, Wang L et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019; 21:2019:8498603.
9. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;46(3):795-806.
10. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 1:174(7):810-6.
11. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 25:5:483-92.
12. Ryerson CJ, Corte TJ, Collard HR, Richeldi L. A global registry for idiopathic pulmonary fibrosis: the time is now. *Eur Respir J* 2014;44(2):273-6.
13. Undurraga A, Florenzano M, Montecino L et al. Grupo EPD Chile. Resultados del primer registro nacional de fibrosis pulmonar idiopática en Chile. *Rev Chil Enferm Respir* 2021;36(4):247-53.
14. Moodley Y, Goh N, Glasspole I et al. Australian idiopathic pulmonary fibrosis registry: Vital lessons from a national prospective collaborative project. *Respirology* 2014;19(7):1088-91.
15. Undurraga A, Florenzano M, Montecino L et al. Resultados del primer registro nacional de fibrosis pulmonar idiopática en Chile. *Rev Chil Enferm Respir* 2020; 36: 247-253.
16. Singh S, Collins BF, Sharma BB et al. Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 801-813.
17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788-824.

