



ORIGINAL

LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN PACIENTES CON ANTIFIBRÓTICOS: Características Generales, tiempos hasta el inicio antifibróticos y evolución de la función pulmonar respiratoria.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH ANTIFIBROTICS: General Characteristics, times until the start of antifibrotics and evolution of respiratory lung function.

Gil Muñoz FL¹, Vargas Puerto A¹, Pimentel S¹, Castillo Otero D, Sánchez Benítez M¹, Cabeza Serrano A¹.
1 Sección Neumología Hospital Universitario Puerto Real.

Resumen:

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es un término general que abarca un amplio espectro de trastornos, la mayoría de los cuales, aunque no todos, afectan principalmente al intersticio pulmonar. Se estima que más de 200 trastornos separados pueden dar lugar a la EPI. La fibrosis pulmonar idiopática es la forma más común de EPI, tiene un mal pronóstico con una esperanza de vida media sin tratamiento desde el diagnóstico de 3 a 5 años. Durante la última década ha habido considerables avances terapéuticos, los antifibróticos (pirfenidona y nintedanib). En el siguiente artículo se va a describir las características generales de los paciente diagnosticados de EPI y que han iniciado tratamiento antifibrótico; además se detallarán tiempos de diagnósticos e inicio de tratamiento y evolutivo funcional respiratorio en estos pacientes.

Palabras clave: enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática, terapia antifibrótica, pirfenidona, nintedanib.

Resume:

Interstitial lung disease (ILD) is an umbrella term encompassing a broad spectrum of disorders, most, but not all, of which primarily affect the pulmonary interstitium. It is estimated that more than 200 separate disorders can give rise to interstitial lung disease. The most common form of fibrotic interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, carries a poor prognosis with a median untreated life expectancy from diagnosis of 3–5 years. Over the past decade there have been considerable therapeutic advances, the antifibrotics (pirfenidone and nintedanib). The following article will describe the general characteristics of patients diagnosed with ILD and who have started antifibrotic treatment; In addition, diagnostic times and start of treatment and respiratory functional evolution in these patients will be detailed.

Keywords: interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, pirfenidone, nintedanib.

Introducción:

Se reconocen más de 200 enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), desde muy raras hasta relativamente comunes¹. En su patogenia se han implicado muchos factores como los agentes ambientales, ocupacionales, las infecciones, drogas, radiación y la predisposición genética. La mayoría de las EPI se caracterizan por inflamación o fibrosis dentro del espacio intersticial, cuya consecuencia principal es el deterioro del intercambio de gases, lo que se traduce en disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio y disminución de la calidad de vida. En algunas condiciones, puede ocurrir una reversibilidad o estabilización espontánea pero desafortunadamente en muchas personas con enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en aquellas que manifiestan fibrosis pulmonar progresiva, la insuficiencia respiratoria y la muerte son una triste realidad^{2,3}.

Una proporción de pacientes con EPI corren el riesgo de desarrollar un fenotipo fibrosante progresivo, el cual se asocia con un deterioro de la función pulmonar y una mortalidad significativa⁴. La fibrosis pulmonar idiopática

(FPI) puede considerarse como el prototipo de EPI fibrosante progresiva^{5,6,7}.

Hasta la pasada década, la FPI no tenía tratamiento farmacológico⁸. El ensayo clínico PANTHER había confirmado que la terapia empírica con corticosteroides a dosis elevadas e inmunosupresores, utilizados previamente y durante años, no sólo no era beneficiosa, sino que además asociaba mayor morbimortalidad. Por otro lado, 2 fármacos antifibróticos, pirfenidona y nintedanib, demostraron frenar significativamente el deterioro de la capacidad vital forzada (FVC) a los 12 meses a través de ensayos clínicos y metaanálisis, y obtuvieron la indicación para esta enfermedad^{9,10}. Nintedanib es un potente inhibidor tirosin-cinasa que reduce la síntesis de mediadores profibróticos como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el derivado de plaquetas (PDGF) y el vascular endotelial(VEGF). Pirfenidona inhibe la producción de colágena y factores de crecimiento pro-fibróticos como el transformador-beta (TGF-beta) y el PDGF¹¹.

Material y métodos:

Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes diagnosticados de EPI y con tratamiento antifibrótico en las consultas de neumología del Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz) en el periodo comprendido desde 2012 hasta junio de 2022.

Extracción de datos: La base de datos a estudio ha sido proporcionada por el Servicio de Farmacia en base al registro de tratamiento con algún antifibrótico (pirfenidona o nintedanib).

Posteriormente hemos realizado una ampliación de dicha base de datos, gestionada mediante hoja de cálculo *google sheet*, donde se ha añadido comorbilidad; pruebas complementarias como autoinmunidad, patrón TCAR (tomografía computerizada alta resolución), histología,

terapia respiratoria, efectos secundarios antifibróticos y pruebas funcionales respiratorias (FVC, DLCO).

Análisis de datos: El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE. UU.) versión 27.0. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó el estadístico de frecuencias.

Resultados:

En la actualidad tenemos un total de 29 pacientes con EPI en terapia antifibrótica (tabla 1). El 75,8% son hombres y el 24,3% mujeres. La media de edad al diagnóstico está en 68 años para el grupo de hombres y en 61 años para el de mujeres. En cuanto a comorbilidades y por orden de frecuencia, el 82% tiene historia de tabaquismo, el 44,8% presentan reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial el 31%, hipertensión pulmonar el 27,5% y enfisema catalogado por TC el 24,1%.

n = 29		HOMBRE	MUJER
CARACTERÍSTICAS GENERALES			
Género		22 (75,8%)	7 (24,3%)
Edad al diagnóstico (rango)		68 (58-83)	61 (51-69)
COMORBILIDAD			
Tabaquismo	Si	1 (50 paq/año)	2 (11 paq/año)
	No	2	3
	Ex	19 (38 paq/año)	2 (20 paq/año)
HTA		6 (20,6%)	3 (10,3%)
RGE		10 (34,4%)	3 (10,3%)
AOS		1 (3,4%)	1 (3,4%)
Ansiedad-Depresión		2 (6,8%)	1 (3,4%)
Osteoporosis		1 (3,4%)	0
C. Isquémica		2 (6,8%)	0
Hipertensión Pulmonar		7 (24,1%)	1 (3,4%)
ETEV		1 (3,4%)	0
Enfisema por TC		7 (24,1%)	0

Tabla 1: Características generales y comorbilidad. HTA: hipertensión arterial; RGE: reflujo gastro-esofágico; AOS: apneas obstructivas del sueño; C. Isquémica: cardiopatía isquémica, ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

En cuanto a pruebas analíticas, el 62% tiene una autoinmunidad negativa y por orden de frecuencia el 13,7% unos anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, 13,7% precipitinas aviarias positivas y un 6,8% presentar factor reumatoideo (FR) positivo (tabla 2).

Al analizar el patrón TCAR (tabla 2) se observa que el patrón radiológico más frecuente en ambos sexos es el patrón de “neumopatía intersticial usual” (NIU) con un 62% (18/29) de los pacientes, seguido del patrón “probable NIU” que supone un 31%, la enfermedad fibrótica indeterminada (3,4%) y el síndrome combinación enfisema-fibrosis (3,4%). En la base de datos además se ha registrado si en los controles de TC existía progresión, así pues, el 51,7% (15/29) presentaban progresión radiológica, siendo muy similar en ambos sexos (41,3% en hombres y 42% en mujeres).

Nº = 29	HOMBRE	MUJER	
AUTOINMUNIDAD			
Negativo	12 (41,3%)	6 (28,6%)	
ANA	3 (10,3%)	1 (3,4%)	
ANCA	0	0	
FR	2 (6,8%)	0	
Aves precipitinas	4 (13,7%)	0	
Aspergillus precipitinas	3 (10,3%)	0	
Ambas precipitinas	2 (6,8%)	0	
TCAR - Patrón			
Patrón NIU	14 (48,2%)	4 (13,7%)	
Probable NIU	6 (28,6%)	3 (10,3%)	
Enf. Fibrót Indeter.	1 (3,4%)	0	
Sd. Combinación E-F.	1 (3,4%)	0	
TCAR progresión	Si	12 (41,3%)	3 (10,3%)
	No	10 (34,4%)	4 (13,7%)
HISTOLOGÍA -Patrón			
BTB	0	0	
VATS	4 (13,7%)	1 (3,4%)	

Tabla 2: Autoinmunidad, patrón TCAR y patrón histológico. NIU: neumopatía intersticial usual; Enf. fibrot. Indeter: enfermedad fibrótica indeterminada; EF: Enfisema-Fibrosis; BTB: biopsia transbronquial; VATS: Cirugía toracoscópica asistida por video.

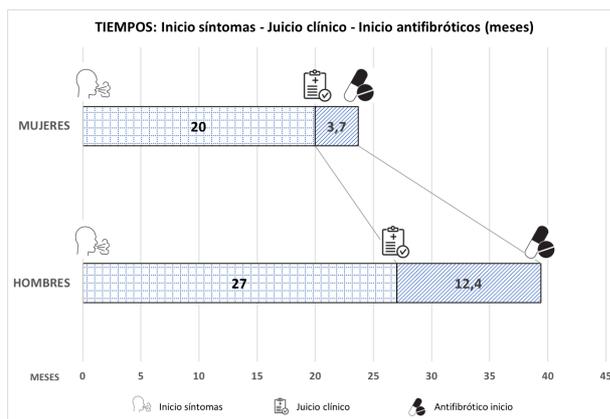
El juicio clínico mediante histología solamente se obtuvo en 17,2% (5/29) y fueron todas ellas mediante cirugía toracoscópica asistida por video (VATS). El 82% (24/29) restante se llegó al juicio clínico final mediante hallazgos clínicos y radiológicos acordados en comité multidisciplinar entre neumología y radiología. De esta forma los juicios clínicos finales de los pacientes a estudio por orden de frecuencia fueron los siguientes: FPI con un 62% (18/29), FPI familiar, Síndrome combinación enfisema-fibrosis, enfermedad fibrosante indeterminada, enfermedad asociada a enfermedad autoinmune y neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (tabla 3).

	hombre (n=22)	mujer (n=7)
JUICIO CLÍNICO POR		
TCAR	18 (62%)	6 (28,6%)
Histología	4 (13,7%)	1 (3,4%)
JUICIO CLÍNICO FINAL		
FPI	16 (55,1%)	3 (10,3%)
FPI FAMILIAR	0	3 (10,3%)
SD. COMB ENFI-FIBRO	2 (6,8%)	0
ENF FIBROS INDETERM	2 (6,8%)	0
ENF ASOC ENF AUTOINM	1 (3,4%)	1 (3,4%)
NHS FIBRÓTICA	1 (3,4%)	0

Tabla 3: Juicio clínico tras comité multidisciplinar.

Al estudiar los tiempos en esta patología desde el inicio de síntomas hasta la decisión de inicio de antifibróticos se observa que la diferencia en meses entre inicio de síntomas y el juicio clínico (ya sea finalmente por patrón histológico y/o por TCAR) es de aproximadamente 27 meses para hombres y 20 meses para el grupo de mujeres. La diferencia en meses desde el juicio clínico hasta el inicio de antifibróticos es menor en el grupo mujeres (3,7 meses) con respecto al grupo hombres (12,4 meses). Y finalmente al revisar el tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio de antifibrótico transcurre una media de 39,8 meses en los hombres y 24,1 meses en las mujeres (gráfica 1 y tabla 4).

FVC% y DLCO% en el control de las pruebas funcionales al año del inicio del antifibrótico.



Gráfica 1: Tiempos entre inicio de síntomas, juicio clínico e inicio de antifibrótico.

SEXO	EDAD Dx (años)	Diferencia entre inicio síntomas y juicio clínico (Meses)	Diferencia entre juicio clínico e inicio antifibrótico (Meses)	Diferencia entre inicio síntomas e inicio antifibrótico (Meses)
Hombre (22)	68 (58-83)	27 (0-84)	12,4 (0-100)	39,8 (5-116)
Mujer (7)	61 (51-69)	20 (2-101)	3,7 (0-12)	24,1 (3-114)

Tabla 4: Tiempos (media en meses) entre inicio de síntomas, juicio clínico e inicio de antifibrótico

La distribución de antifibróticos por sexo fue la siguiente, se prescribió pirfenidona al 77,27% (17/22) de los hombres y al 87% (6/7) de las mujeres; y nintedanib al 22% (5/22) de los hombres y al 14% (1/7) de las mujeres.

Se ha analizado además la evolución de las pruebas funcionales respiratorias por sexos en función del antifibrótico administrado, para ello nos hemos centrado fundamentalmente en la capacidad vital forzada (FVC%), difusión de monóxido de carbono (DLCO%) y los hemos analizado antes del inicio del antifibrótico, en el primer año tras la administración del antifibrótico y en un control pasado el año de tratamiento (tabla 5 y 6).

En los pacientes con pirfenidona (tabla 5), en el grupo hombres se objetiva una estabilización de la FVC% en el evolutivo de las pruebas funcionales; en el grupo mujer incluso una ligera mejoría de un 9% de media (del 57% al 68%). Con respecto a la DLCO ocurre lo contrario, en hombres se aprecia un deterioro aproximadamente de un 6% de media (del 47% al 41%) y en mujeres ese deterioro es aproximadamente un 11% de media (de un 41% al 30%).

En los pacientes con nintedanib (tabla 6), el grupo mujer lo compone solo una paciente y además sólo disponemos de control evolutivo de pruebas funcionales respiratorias tras el primer año de inicio del antifibrótico. En el grupo hombre se observa una estabilización del

FECHA desde inicio PIRFENIDONA	SEXO (n)	FVC % (intervalo)	DLCO % (intervalo)	DLCO/VA % (intervalo)
0 M	H (18)	67,7 (45-99)	47,3 (20-110)	62,4 (30-121)
	M (6)	57,6 (41-79)	41 (34-53)	57 (42-66)
0-12 M	H (15)	71,9 (43-108)	45 (28-65)	65 (36-91)
	M (6)	53 (21-77)	45 (40-50)	62 (57-67)
>12 M	H (12)	69,9 (39-104)	41,1 (21-57)	64,8 (38-89)
	M(3)	68,3 (58-78)	30,3 (22-38)	52,3 (38-60)

Tabla 5: Evolución de la función pulmonar de los pacientes con pirfenidona (n=23)

FECHA desde inicio NINTEDANIB	SEXO (n)	FVC % (intervalo)	DLCO % (intervalo)	DLCO/VA % (intervalo)
0 M	H (5)	63,6 (59-72)	36,8 (31-44)	56,4 (39-80)
	M (1)	122	65	72
0-12 M	H (3)	65,6 (57-76)	36 (35-37)	60,3 (39-78)
	M (1)	123	37	64
>12M	H (0)	x	x	x
	M(0)	x	x	x

Tabla 6: Evolución de la función pulmonar de los pacientes con nintedanib (n=6).

Discusión:

En cuanto a las **características generales y comorbilidad** se refiere, el rango de edad de los pacientes estudiados con EPI se aproxima al de las distintas revisiones publicadas a día de hoy. De toda la comorbilidad registrada es el reflujo gastroesofágico¹² seguida de la hipertensión arterial¹³ las que con mayor frecuencia aparecen en nuestros pacientes^{14,15}.

Al revisar los datos obtenidos de las distintas **pruebas complementarias diagnósticas** de los pacientes podemos obtener los siguientes datos relevantes. La autoinmunidad positiva es más frecuente en el grupo hombres con un 54% (12/22) que en mujeres, siendo esta última del 14,2% (1/7). A la hora de discutir los distintos pacientes en el comité multidisciplinar de intersticiales se llega a la conclusión (revisando historias familiares) que el 42,8% (3/7) de las mujeres presentan historia familiar de patrón NIU o probable NIU. La progresión radiológica mediante TCAR se produce casi en la misma proporción en ambos sexos, siendo en los hombres del 54,5% (12/22) y mujeres del 42,85% (3/7).

En 2017 la Sociedad Fleischner sobre el diagnóstico de la FPI cuestionó la construcción diagnóstica establecida por las pautas de consenso de la FPI de 2011¹⁶ y recomendó realizar un diagnóstico seguro de FPI en pacientes con NIU y NIU probable en el TCAR una vez que se hayan excluido otras posibles causas de EPI. Esta recomendación reflejó la práctica común dentro de la comunidad de EPI, donde la biopsia quirúrgica pulmonar siguió siendo un procedimiento de diagnóstico reservado para pacientes en los que no se sospechaba fuertemente FPI. Por otro lado, aunque la broncoscopia y el BAL (lavado broncoalveolar) pueden ayudar en el diagnóstico de EPI, éste sigue siendo limitado. Las pautas de diagnóstico de FPI de 2018⁶ brindan una recomendación condicional para el BAL y el análisis celular en pacientes con sospecha de FPI y patrones distintos a la NIU (neumopatía intersticial usual) en el TCAR, porque esto puede ayudar a diferenciar la FPI de EPI alternativos. No se proporcionó ninguna recomendación a favor o en contra del uso de la BTB (biopsia transbronquial) debido a la escasez de datos sobre el tema. Sin embargo, dada la naturaleza irregular de la FPI; la BTB a menudo no proporciona una muestra de tamaño suficiente para apreciar la heterogeneidad temporal y la distorsión arquitectural característica de la NIU¹⁷. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con **juicio clínico** de EPI por TCAR es del 82% frente al 17% mediante histología (VATS).

En la práctica clínica, la fibrosis pulmonar idiopática es irreversiblemente progresiva desde el momento del diagnóstico; por lo tanto, el **inicio del tratamiento no debe retrasarse**. Las pautas internacionales recomiendan la terapia antifibrótica con pirfenidona o nintedanib para personas con fibrosis pulmonar idiopática¹⁸. En nuestro estudio se observa que el periodo medio (en meses) desde el inicio de síntomas hasta el juicio clínico es importante, 27 meses de media en hombres y 20 en el grupo mujeres. El periodo que abarca desde el juicio clínico hasta el inicio de antifibrótico sí que es mayor en hombres (12,4 meses de media) comparado con 3,7 meses de media en las mujeres. De esta forma si tenemos en cuenta el periodo desde el inicio de síntomas hasta el inicio de antifibróticos la demora es de 39,8 meses de media en el grupo hombres y de 24,1 meses en el grupo mujer.

Ambos antifibróticos retrasan/reducen la disminución de la **función pulmonar**, y el análisis post-hoc y los datos de registro indican un efecto protector contra las exacerbaciones agudas y un beneficio en la supervivencia^{10,19,20}. En nuestro análisis descriptivo en el grupo pirfenidona (n=22) se objetiva una estabilización del FVC y un ligero deterioro de la DLCO. En el grupo nintedanib (n=6), compuesto en su mayoría por hombres (5%) se observa una estabilización de FVC% y DLCO%.

En nuestro hospital el Servicio de Farmacia ha priorizado pirfenidona como antifibrótico, con respecto a

nintedanib hasta hace aproximadamente un año, motivo por el que existe una mayor proporción de pacientes con pirfenidona que con nintedanib.

El diagnóstico definitivo de un paciente con sospecha de EPI, en concreto, de la más prevalente, la FPI, es complejo y puede llegar a ser un reto desafiante para el clínico responsable. Por este motivo las diferentes guías de consenso de práctica clínica recomiendan en estas patologías un enfoque diagnóstico **multidisciplinar**, lo cual implica la integración dinámica de datos clínicos, radiológicos e histológicos^{21,22,23,24}.

BIBLIOGRAFÍA

1 Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39 (12): 580-600.

2 Wijsenbeek M, ASuzuki A, M Maher T. Seminar: Interstitial lung disease. The Lancet published Online August 11,2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01052-2).

3 Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. 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;18:733-748.

4 Richeldi L, Varone F, Gergna M, Andrade Joao, Falk J, Hallowell R, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. Eur Respir Rev 2018; 27: 180074.

5 Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2017; 389: 1941–1952.

6 Raghu G, Remy-Jardin M, Jeffrey L. Myers, Luca Richeldi, Christopher J. Ryerson, David J. Lederer, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official. ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 2018.

7 Margaret L Salisbury, Marlies S Wijsenbeek. Review: Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinics in Chest Medicine 2021, 42 (2): 275-285.

8 Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic

pulmonary fibrosis. An integral model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1161–72.

9 Raghu G, Anstrom K, King TD, Lasky J, Martinez F. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1968–77.

10 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–82.

11 Molina-Molina M, Buendia-Roldan I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. [Archivos de Bronconeumol](#) [Volume 58, Issue 5](#), May 2022, Pages 418-424.

12 Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136–42.

13 Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis?. *Respir Med* 2014; 108: 647-653 .

14 Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015; 46: 1113-1130

15 Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE* 2016; 11(3): e0151425. doi: 10.1371/journal.pone.0151425. eCollection 2016.

16 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.

17 Justin M Oldham, Carlo Vancheri. Review: Rethinking Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinics in Chest Medicine 2021, 42 (2): 263-273.

18 Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–19.

19 (King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.

20 Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021; 160: 1751–63.

21 Kevin R. Flaherty, Talmadge E. King, Jr., Ganesh Raghu, et al. Idiopathic Interstitial Pneumonia What Is the Effect of a Multidisciplinary Approach to Diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* Vol 170. pp 904-910, 2004

22 Simon L F Walsh, Athol U Wells, Sujal R Desai, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4: 557-65 5.

23 Helen E. Jo, Ian N. Glaspole, Kovi C. Levin, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* (2016) 21, 1438- 1444.

24 Kerri A Johannson, Harold R Collard, Luca Richeldi Review: Looking Ahead: Interstitial Lung Disease Diagnosis and Management in 2030 Clinics in Chest Medicine 2021, 42 (2): 375-38.