

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Revisores:

Selman Moises³, Undurraga Álvaro²

Coordinadores:

Buendía-Roldán Ivette³, Caro Fabián Matías¹, Curbelo Pablo⁵, Mejía Mayra³, Noriega Lorena⁴

Colaboradores:

Alberti María Laura¹, Estrada Andrea³, Fernández Martín Eduardo¹, Florenzano Matías², Gaxiola Miguel³, Guevara Eric⁴, Jalilie Alfredo², Juárez Fortunato³, Kierszenbaum Mónica⁵, Mateos Heidegger³, Meerovich Ethel⁵, Nájera Marcela³, Paulín Francisco¹, Pensado Lya³, Pinzón-Cuca Víctor⁴, Rodríguez Juan Carlos², Rodríguez-Barreto Omar³, Vargas-Domínguez Claudia³

Referencias:

1. Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer" Buenos Aires, Argentina. 2. Instituto Nacional del Tórax Santiago de Chile, Chile. 3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" México D.F. 4. Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social Panamá, Panamá. 5. Hospital Maciel Montevideo, Uruguay.



RECOMENDACIONES PARA
EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
**FIBROSIS PULMONAR
IDIOPÁTICA**

Índice

| | |
|--|-----------|
| Introducción | 5 |
| Definición | 5 |
| Clasificación | 5 |
| Epidemiología, incidencia y prevalencia | 6 |
| Historia natural y fenotipos | 9 |
| Datos Clínicos | 12 |
| Evaluación funcional en el diagnóstico y seguimiento en FPI | 13 |
| Radiología | 14 |
| Histopatología | 19 |
| Autoanticuerpos en FPI | 19 |
| Comorbilidades asociadas a FPI | 20 |
| Tratamiento de la FPI | 22 |
| Tratamiento farmacológico | 22 |
| Tratamiento No farmacológico | 26 |
| Tratamiento de complicaciones y co-morbilidades | 27 |
| Conclusiones | 28 |
| Propuestas de educación continua | 29 |



Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) representan un grupo de entidades heterogéneas de comportamiento variable, pero con características clínicas, funcionales y radiológicas muy semejantes. Aunque se consideran patologías poco frecuentes en la práctica clínica neumológica, se ha reportado que pueden representar hasta un 15% de la consulta del especialista; de ahí el objetivo de haber realizado estas recomendaciones para unificar el conocimiento de estas enfermedades. Los participantes en este documento consideran como objetivos del mismo, que éste sea de fácil lectura, comprensible y práctico para el médico, con aplicabilidad en su medio y con aspectos específicos en Latinoamérica.

Se propone la siguiente clasificación general de EPID (**Tabla 1**) en donde se hace hincapié en las neumonías intersticiales idiopáticas (NIIs) ya que en general son las más frecuentes y a este grupo pertenece la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la más agresiva de las enfermedades fibrosantes del pulmón (**Tabla 2**). Esta entidad representa, en algunos sitios, hasta el 50% a 60% de la casuística de neumonías intersticiales idiopáticas. A partir del año 2000, con la publicación del consenso de la ATS/ERS, se establecieron criterios para su diagnóstico, evolución y tratamiento. En el año 2011 se actualizó la información sobre esta entidad con base en los avances publicados, para redefinir los criterios de diagnóstico y las nuevas recomendaciones de tratamiento (**Tabla 3**). Por eso nuestro grupo ha tenido como motivo iniciar esta serie de revisiones de las EPID con la Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Definición

La FPI es una forma específica de enfermedad pulmonar intersticial fibrosante de origen desconocido, limitada al pulmón que se encuentra dentro de las NIIs, siendo entre ellas, la forma más común y la que presenta un peor pronóstico a corto plazo.

Ocurre fundamentalmente en adultos mayores, es progresiva, de curso crónico e irreversible. Tiene un patrón radiológico y/o histopatológico de neumonía intersticial usual (NIU).

Se trata de una enfermedad que invariablemente se asocia con mal pronóstico y que usualmente termina con la vida del paciente, aunque la historia natural de la misma es variable e impredecible. En este contexto, la supervivencia media es de 3 años, pero se puede observar pacientes con una supervivencia individual que puede variar entre pocos meses a casi una década.

Clasificación

Aunque se han propuesto múltiples clasificaciones con base en la gravedad al momento del diagnóstico, en la actualidad no existe una clasificación universal y estandarizada de la FPI.

Sin embargo, este grupo propone una clasificación práctica que podría ayudar al médico a reconocer rápidamente la situación y los riesgos futuros del paciente, categorizándolos entre aquellos pacientes de alto riesgo de muerte a corto plazo (2 años) y de bajo riesgo al momento del diagnóstico, según cumplan o no los criterios ESTÁTICOS o dinámicos explicados a continuación.

Los criterios ESTÁTICOS son aquellos que se presentan al momento del diagnóstico y los criterios DINÁMICOS, aquellos que se observan durante el seguimiento de la enfermedad (**Tabla 4**).

Esta clasificación puede ayudar a posicionarnos de forma más personalizada frente a cada paciente y así implementar diversas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, dependiendo del caso.

Epidemiología, incidencia y prevalencia

Hasta la actualidad no se conoce con certeza cuál es la prevalencia e incidencia real de la FPI.

Los estudios sobre prevalencia e incidencia provienen de Estados Unidos de Norteamérica (EUA), Europa, Japón y Taiwán. Al momento actual carecemos de información epidemiológica en Latinoamérica con respecto a la FPI.

La información utilizada surge a partir de bases de datos generadas de sistemas de atención primaria, seguros de salud, certificados de defunción, revisión de anatomía patológica de autopsias y en algunos casos, a través de encuestas a neumólogos, por lo que, en términos generales, no cumplen con los criterios diagnósticos aceptados por las guías internacionales ATS/ERS/JRS/ALAT del año 2011 (**Tabla 3**).

Más allá de los diferentes criterios diagnósticos utilizados, actualmente, en diferentes partes del mundo, se estima que la prevalencia de la FPI es:

- En EUA 14 a 27.9 casos por cada 100.000 habitantes, utilizando una definición estricta, y entre 42.7 a 63 casos por cada 100.000 personas, utilizando una definición más amplia de FPI
- En Europa, varía de 1.25 a 23.4 casos por cada 100.000 habitantes utilizando una definición más estricta
- En Japón, 2.95 casos por cada 100.000 habitantes
- En Taiwán de 6.7 casos por cada 100.000 habitantes utilizando una definición de criterio más amplio y de 4.9 cada 100.000 utilizando una definición más estricta

Por otra parte, la incidencia anual reportada de FPI es:

- En EUA varía entre 6.8 a 17.4 por cada 100.000 habitantes
- En Europa, varía entre 0.22 a 7.4 casos cada 100.000 habitantes
- En Taiwán fue de 0.6 a 1.4 por cada 100.000 habitantes.

Un hecho de importancia es que, de acuerdo a los diferentes estudios, parece que la incidencia y prevalencia de FPI se ha incrementado en los últimos años. Sin embargo, se desconoce si este hecho es real o se trata de un mejor reconocimiento de la enfermedad o a la pesquisa incidental en la tomografía de tórax.

De acuerdo a la normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la FPI, publicado por la SEPAR en el año 2013, ellos estiman que en España la FPI puede estar afectando a unas 7.500 personas.

En Latinoamérica (LA) no existen, hasta la fecha, datos epidemiológicos sobre esta entidad, por lo cuál se ha iniciado un registro de FPI, involucrando a los centros identificados de referencia en el departamento de intersticiales de ALAT, lo cual nos permitirá conocer algunos datos, aunque no estén incluidos todos los países de LA.

Por otro lado, cuando se estratifican los datos epidemiológicos por sexo y edad, es evidente que la FPI predomina en el sexo masculino (~ 2:1), y el número de casos aumenta conforme aumenta la edad, sobre todo en mayores de 75 años (**Tabla 5**).



Tabla 1. De la clasificación de las EPI, un grupo que se ha revaluado es el de las NIIs, haciendo una distinción entre aquellas que se consideran poco comunes (raras) y se agrega el grupo de inclasificables.

| Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Dífusa | | | |
|---|--|--|---|
| De Causa Conocida | Neumonías Intersticiales Idiopáticas | | Otras |
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Tejido Conjuntivo (ETC) • Polvos Inorgánicos (Neumoconiosis) • Fármacos • Radioterapia • Polvos Orgánicos (Neumonitis por Hipersensibilidad) • Enfermedades Hereditarias (ej. Enfermedad Hermansky-Pudlak) | <p>Comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis Pulmonar Idiopática • Neumonía Intersticial No Específica • Bronquiolitis Respiratoria asociada a EPI • Neumonía Intersticial Descamativa • Neumonía Organizada Criptogénica • Neumonía Intersticial Aguda | <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía Intersticial Linfoidea • Fibroelastosis Pleuropulmonar <p>Inclasificables</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans) • Proteinosis Alveolar • Microlitiasis Alveolar • Linfangioleiomiomatosis • Eosinofiliás Pulmonares • Amiloidosis |

Tabla 2. La FPI se considera la más frecuente de las NIIs.

| Tabla 2. Frecuencia reportada de NIIs, clasificadas como comunes | |
|--|-----------------|
| • Fibrosis Pulmonar Idiopática | 47-64% |
| • Neumonía Intersticial No Específica | 14-36% |
| • Neumonía Intersticial Descamativa | 10-17 % |
| • Bronquiolitis Respiratoria – Enfermedad Pulmonar Intersticial | 10-17 % |
| • Neumonía Organizada Criptogénica | 4-12 % |
| • Neumonía Intersticial Aguda | < 2 % |
| • Neumonía Intersticial Linfoidea | < 2 % |

Traducida de Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 285-292

Tabla 3. Los criterios diagnósticos para FPI, actualmente se basan en las características de un patrón NIU en TCAR e histología, con exclusión de causas conocidas de EPI

| Tabla 3. Criterios diagnósticos ATS/ERS/JRS/ALAT |
|--|
| 1. Exclusión de otras causas conocidas de Enfermedad Intersticial Dífusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos) |
| 2. Patrón de NIU en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), en pacientes a quienes no se haya realizado biopsia pulmonar |
| 3. Combinación de características específicas de neumonía intersticial usual en TCAR y biopsia pulmonar |

Traducido de: Am J Respir Crit Care Med 2011;183: 788-824

Tabla 4. Los criterios para alto riesgo de muerte se deben identificar al diagnóstico y al seguimiento.

| Tabla 4. Pacientes con FPI de alto riesgo de muerte a corto plazo (2 años) al menos un criterio | |
|---|--|
| Criterios Estáticos | Criterios Dinámicos |
| <ul style="list-style-type: none"> • Grado de disnea avanzado (Grado 3 o 4 mMRC) • DLco ≤ 40% • Desaturación ≤ 88% durante el test de marcha de 6 minutos (Se debe valorar el factor de la altura sobre este valor) • Marcada panalización en la TCAR de tórax • Hipertensión pulmonar asociada • Parámetros gasométricos de insuficiencia respiratoria • Enfisema combinado con FPI (más de 10% de enfisema en la TC) | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del grado de disnea • Caída de la FVC > 10% en 6 meses • Caída de la DLco > 15% en 6 meses • Progresión rápida de los síntomas (menos de 6 meses) |

Modificado de :Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:788–824

Tabla 5. Los datos epidemiológicos reconocen a la FPI como una entidad que predomina en el género masculino e incrementa con la edad.

| Tabla 5. Prevalencia e incidencia FPI / edad y género en Bernalillo County, New México 1988 a 1993 | | | | |
|--|------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
| Grupo de Edad (años) | Prevalencia/100,000 personas | | Incidencia/100,000 personas/año | |
| | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres |
| 35 – 44 | 2,7 | - | 4,0 | - |
| 45 – 54 | 8,7 | 8,1 | 2,2 | 4,0 |
| 55 – 64 | 28,4 | 5,0 | 14,2 | 10,0 |
| 65 – 74 | 104,6 | 72,3 | 48,6 | 21,1 |
| > 75 | 174,7 | 73,2 | 101,9 | 57,0 |

Traducido de : Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967–72

La mortalidad ocasionada por FPI es muy alta, e incluso es mayor que la que se describe en algunos tipos de cáncer (**Figura 1**). En términos generales la supervivencia media estimada es de 3 años.

En el año 2003 se reportó una mortalidad en Estados Unidos de 1992-2003, atribuida a la FPI de 61.2 muertes por cada 1.000.000 en hombres y 54.5 por cada 1.000.000 en mujeres.

Por otro lado existe evidencia que sugiere un incremento de la mortalidad de la FPI en las últimas dos décadas (**Figura 2**).

La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia respiratoria por progresión de la enfermedad o exacerbación aguda (60%). Pero otras causas importantes de mortalidad son la enfermedad coronaria, el embolismo pulmonar, las infecciones y el cáncer de pulmón.

Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980-5.
 Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-6.
 Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of under effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338-42.
 Chih-Cheng Lai, Cheng-Yi Wang, Hsin-Ming Lu, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan: a population-based study. *Respiratory Medicine* (2012) 106, 1566–1574
 Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011; 66: 462–467
 Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137: 129–137
 Antoni Xaubet, Julio Ancochea, Elena Bollo, Estrella Fernández-Fabrellas, Tomás Franquet, María Molina-Molina, María Angeles Montero y Anna Serrano-Mollar. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343–353
 Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.



Historia natural y fenotipos

El intento de describir distintos fenotipos en pacientes con FPI se debe a la necesidad de encontrar claves que permitan predecir el comportamiento clínico, pronóstico, y respuesta al tratamiento.

La posibilidad de agrupar a los pacientes con FPI según la presencia de determinados rasgos clínicos conformando fenotipos, quizás, nos permita en un futuro, realizar tratamientos más personalizados e idealmente efectivos.

En otras enfermedades respiratorias como el cáncer de pulmón, asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya existen diversos tratamientos para los diferentes fenotipos. La heterogeneidad que muestra la FPI, los complejos mecanismos patogénicos y los diferentes fenotipos de progresión, nos obligan a pensar, al igual que en otras enfermedades respiratorias, que resulta poco probable la existencia de un tratamiento efectivo para todos los pacientes por igual.

La historia natural de esta enfermedad es difícil de predecir. Hipotéticamente se describen cuatro diferentes fenotipos según la evolución de la enfermedad (Figura 3):

- Progresores lentos
- Progresores rápidos
- Pacientes que indiferentemente a su progresión, presentan exacerbaciones agudas de su FPI
- FPI con enfisema (síndrome combinado).

Si bien es posible reconocer estos diferentes patrones de comportamiento de forma retrospectiva, hasta la actualidad no existe una herramienta definida que nos permita reconocer cual, será el patrón de comportamiento evolutivo de cada paciente individual prospectivamente.

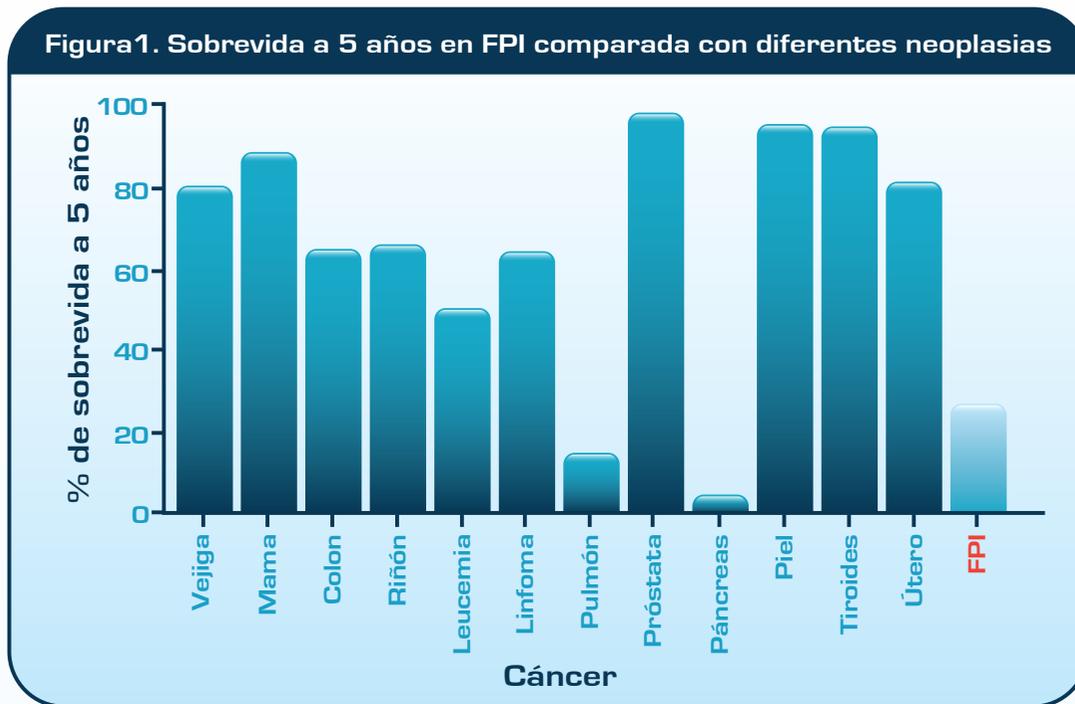
El reconocimiento de predictores clínicos y/o serológicos para identificar diferentes fenotipos de comportamiento, nos permitirá una mejor adaptación a estrategias terapéuticas.

A continuación se describen con mayor detalle los diferentes fenotipos de FPI según su evolución:

Pacientes con progresión lenta “progresores lentos”:

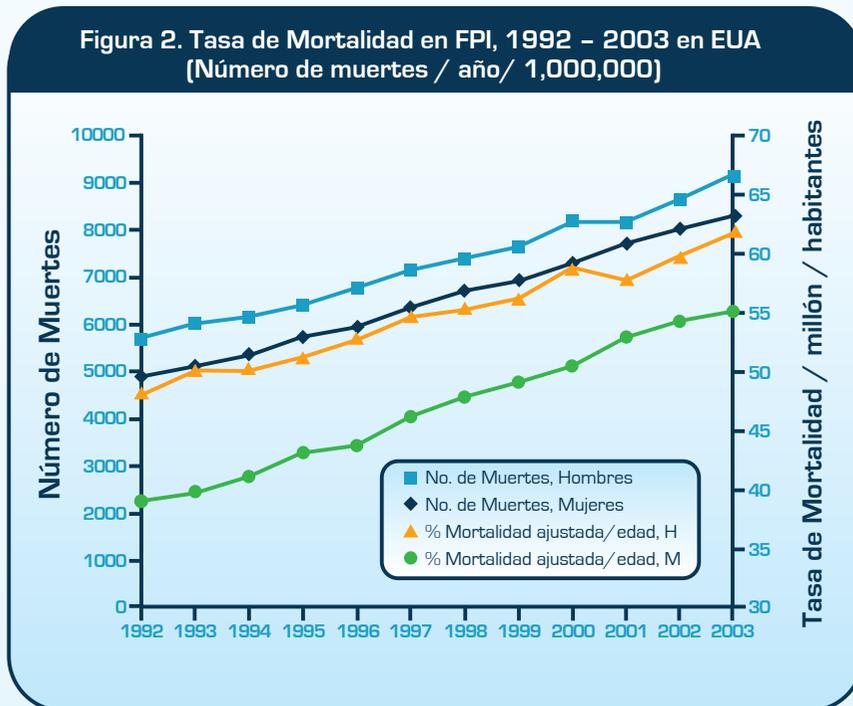
- La mayoría de los pacientes con FPI evolucionan con un deterioro lento y progresivo de la función pulmonar
- Se denominan “progresores lentos” a aquellos pacientes que al momento del diagnóstico refieren síntomas de más de 24 meses de evolución o que sobreviven más de 3 años después del diagnóstico
- Estos pacientes pueden presentar tiempos de supervivencia media de hasta 6 años (versus la supervivencia media de 3 años)
- Con respecto a la evolución funcional, suelen mostrar una sutil disminución de la CVF, y/o DLco, con una caída anual de CVF aproximada de 130 a 210 ml por año.
- El 5% al 20 % de estos pacientes puede tener exacerbaciones (exacerbación aguda) que puede precipitar a una fase final de su enfermedad.

Figura 1. La FPI se considera una entidad con una supervivencia promedio de alrededor del 20% a 5 años, es por ello considerada una enfermedad más letal que diversos tipos de cáncer.



Traducido de: Eur Respir Rev 2012; 21(124): 141-6 American Cancer Society, 2010

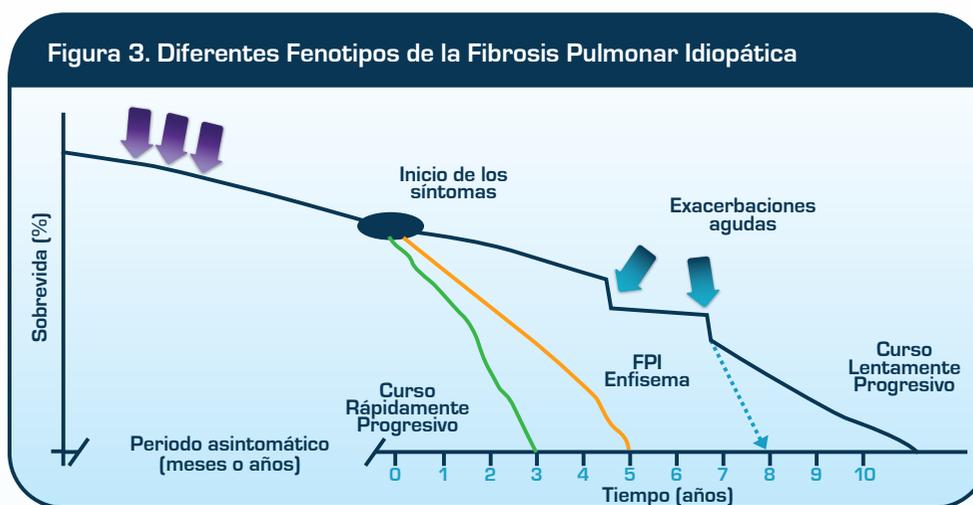
Figura 2. La Tasa de Mortalidad en FPI se ha incrementado en la última década (1992 – 2003, EUA), encontrándose una tasa de 61.2 por cada millón en hombres y de 54.5 por cada millón en mujeres.



Traducido de: Am J Respir Crit Care Med 2007;176:278



Figura 3. La FPI 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 la misma.



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
- Se denominan “progresores rápidos” a aquellos pacientes que al momento del diagnóstico refieren síntomas de menos de 6 meses de evolución, con deterioro importante de sus pruebas funcionales respiratorias o a aquellos que muestran una caída de la CVF de más del 10% o de la DLco de más del 15% en 6-12 meses
- Esta rápida progresión puede llevar al paciente a la muerte por insuficiencia respiratoria en un periodo de pocos meses a 1 o 2 años (versus la supervivencia media de 3 años de los progresores lentos)
- Comparado con el fenotipo de progresión lenta, en estos pacientes suele predominar aún más el sexo masculino, los antecedentes de tabaquismo y presentan diferente perfil de expresión génica.

FPI con evolución indistinta, que presentan “exacerbaciones agudas”:

- Este fenotipo está comprendido por aquellos pacientes que, independientemente del tipo de progresión, presentan su evolución alterada por episodios de rápido deterioro sin causa aparente (exacerbaciones agudas de FPI)
- Esta exacerbación puede llevar al paciente a la muerte, pero si esto no ocurre, inexorablemente lo conduce a un escalón más bajo de su función pulmonar de lo que estaba previamente
- Afecta entre un 5% a 20% de los pacientes con FPI en su evolución
- Se define a la “exacerbación aguda” de FPI 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 (**Tabla 6**)
- En caso de no cumplirse los criterios de la **Tabla 4**, se denominará “Sospecha de exacerbación aguda”.

Se desconoce hasta la actualidad, cuáles son los predictores de una exacerbación aguda, aunque existe alguna relación entre factores predisponentes y el desarrollo de la misma (**Tabla 7**). La importancia de las exacerbaciones agudas deriva en la alta mortalidad que supera el 60%. Asimismo, los pacientes que sobreviven pueden tener una mortalidad anual de hasta 90% luego de que se les otorga el alta hospitalaria.

FPI con enfisema “síndrome combinado”:

- La asociación de fibrosis pulmonar idiopática con enfisema, ha sido descrita como un nuevo síndrome con características clínicas, funcionales y pronóstico propios
- 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) (“volúmenes pulmonares seudonormales”)
- Asimismo, se ha descrito una CVF basal mayor, con respecto a la FPI aislada y una menor caída de la CVF en el seguimiento
- Sin embargo, el intercambio gaseoso está gravemente comprometido desde el diagnóstico inicial
- Se asocia frecuentemente a hipertensión pulmonar, que le confiere un peor pronóstico (con supervivencia a un año de 60%).

Además de los fenotipos descritos, existen ciertas características clínicas de importancia en la evaluación de estos pacientes como la FPI asimétrica:

Se considera FPI asimétrica cuando el daño pulmonar predomina substancialmente en uno de los dos pulmones.

Un hecho interesante es que estos pacientes presentan más frecuentemente enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), mayor compromiso del pulmón derecho y sobre todo tienen una mayor afección del mismo lado del pulmón sobre el que duermen.

Estos hallazgos sugieren que la ERGE contribuye en la forma de progresión de esta entidad. Incluso se describe que estos pacientes podrían tener mayor posibilidad de presentar exacerbaciones agudas de la enfermedad.

Moises Selman et al. Accelerated variant of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical behavior and gene expression pattern. PlosOne. 2007; 5 e 482

King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2011; 378 (9807): 1949-61

Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 636-43

Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J 2011; 37: 356-63.

Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 167-75.

Boon K, Bailey NW, Yang J, Steel MP, Groshong S, Kervitsky D, Brown KK, Schwarz MI, Schwartz DA. Molecular phenotypes distinguish patients with relatively stable from progressive idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). PLoS One. 2009; 4(4): e5134.

Datos Clínicos

La FPI debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales, en todo paciente adulto con disnea crónica y progresiva en el tiempo, tos seca, estertores crepitantes tipo “*velcro*” subescapulares.

Al momento del diagnóstico, más del 90% de los pacientes presentan síntomas, siendo los más comunes la tos seca y la disnea con el ejercicio progresiva en el tiempo.



El grado de disnea es muy importante, ya que se relaciona con depresión, peor calidad de vida, mayor afectación funcional, peor pronóstico y mayor mortalidad.

Al examen físico se pueden apreciar estertores crepitantes tipo “*velcro*” en el 90% de los pacientes y acropaquias hasta en el 50% de los mismos.

Por lo que se propone que los estertores crepitantes tipo “*velcro*” deben ser considerados como una alerta para el diagnóstico precoz de la FPI, sobre todo en pacientes mayores a 60 años y si son persistentes en el tiempo.

La detección de síntomas o signos sistémicos obliga al equipo médico multidisciplinario a descartar una enfermedad del tejido conjuntivo (ETC) asociada, debido a que la FPI es una enfermedad limitada al pulmón, así los signos y/o síntomas que debe explorar el médico y que ante su presencia obligan a profundizar sobre la presencia de una ETC son:

- Síndrome seco (xeroftalmia y/o xerostomía)
- Úlceras orales
- Debilidad muscular
- Artritis/artralgias
- Fenómeno de Raynaud
- Rigidez matinal
- Disfagia
- Manifestaciones dermatológicas
- Manifestaciones oculares

El retraso en el diagnóstico de FPI, desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta, alcanza entre 2 a 3 años. Las razones de dicho retraso pueden ser por factores relacionadas con el paciente, como la resistencia en el reconocimiento de síntomas que anuncian una enfermedad y el enmascaramiento de los síntomas por el sedentarismo que genera la disnea en ejercicio; factores vinculados a la propia enfermedad que pasa desapercibida debido a que generalmente se presenta con una forma lenta; y factores vinculados al médico que puede no reconocer este tipo de patologías por tratarse de una enfermedad de baja prevalencia.

Más aun, se ha demostrado que cuanto más retraso se tenga en la consulta a un centro especializado en EPID, mayor será el riesgo de muerte independientemente del grado de gravedad de la FPI.

Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 842–847
Vincent Cottin et al. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *EurRespir J* 2012; 40: 519–521

Evaluación funcional en el diagnóstico y seguimiento en FPI

Los estudios de función pulmonar evidencian la gravedad al momento del diagnóstico, tienen valor pronóstico y evolutivo, permiten el monitoreo de la respuesta al tratamiento y ayudan a definir el momento de referencia para trasplante pulmonar.

Los estudios funcionales de evaluación diagnóstica inicial y según la accesibilidad, deberán ser lo más completo posibles, incluyendo espirometría, volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono (DLco) y prueba de caminata de 6 minutos (CGM) con oximetría de pulso (**Tabla 8**).

La FPI muestra en forma característica un patrón restrictivo con disminución en la CVF, CPT, índice VEF1/CVF > 80% y compromiso de la transferencia de gases con disminución de la DLco, e hipoxemia de reposo que se exagera con el ejercicio, o normoxemia en reposo con aparición de hipoxemia con el ejercicio.

Una CVF < 50% del predicho o DLco < 50% al diagnóstico se correlacionan con una peor supervivencia, de igual manera, esto mismo aplica para la desaturación por debajo de 88% en ejercicio en la prueba de caminata de 6 minutos. Sin embargo, no se ha determinado el valor de la distancia recorrida en esta prueba para monitoreo del tratamiento y pronóstico del paciente.

Los parámetros de seguimiento y monitoreo del tratamiento que han sido más empleados, incluyen la CVF y la DLco. Distintos estudios han demostrado una buena correlación entre ambos parámetros con el curso clínico y la supervivencia de los pacientes con FPI.

Una caída de la CVF del 10% y/o DLco del 15% en un período de 6 meses, son predictores de progresión acelerada de la enfermedad y de mortalidad temprana.

Sin embargo, ambos parámetros tienen sus limitaciones. La CVF puede dar valores más elevados al inicio (seudo-normalidad) y mostrar menor caída temporal en pacientes que asocian enfisema.

Por otro lado, la DLco es menor en los pacientes que asocian enfisema o hipertensión pulmonar.

De ambos parámetros, se recomienda la CVF como parámetro de seguimiento dado que:

1. Es el parámetro mejor estudiado, que reúne mayor evidencia respecto a seguridad, validez y sensibilidad.
2. Los escasos ensayos clínicos positivos en FPI (Capacity- estudio Japonés) han mostrado un efecto favorable sobre la CVF y no han mostrado mejoría del descenso de la DLco.
3. La CVF es una maniobra sencilla y no tiene las dificultades técnicas que plantea la DLco en pacientes con CV baja.
4. La CVF no presenta limitaciones en cuanto a su accesibilidad ni costo.
5. La CVF debe realizarse cada 6 meses.

El seguimiento puede completarse con prueba de caminata de 6 minutos, sobre todo en pacientes que presentan hipertensión pulmonar, donde hay pobre correlación de la evolución con CVF o DLco.

Asimismo, debe realizarse como parámetro de seguimiento en pacientes en plan de rehabilitación respiratoria, sabiendo que la distancia mínima clínicamente significativa de mejoría se ha sugerido en 30 mts.

Collard, H. R., T. E. King, Jr., B. B. Bartelson, J. S. Vourlekis, M. I. Schwarz, and K. K. Brown. 2003. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003,168(5):538-542

Swigris J, Wamboldt FS, Behr J, M du Bois R, King TE, Raghu G, Brown KK, The six minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis, longitudinal change and minimum importance difference, *Thorax* 2010

Radiología

En América Latina, la generalidad de los estudios radiológicos destinados a explorar el sistema respiratorio, son interpretados por radiólogos generales, porque el porcentaje de radiólogos con entrenamiento específico en dicha área aun es muy limitado. En México por ejemplo, el único hospital que ofrece dicho entrenamiento es el Instituto, Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Se trata de un programa de entrenamiento con duración de un año, al final del cual se obtiene el título de "alta especialidad en medicina; radiología torácica" avalado por la Universidad Nacional Autónoma de México. El número de graduados de este curso no supera los 8, incluidos algunos alumnos de Centro y Sudamérica



Evaluación por Imagen de la FPI:

La radiografía postero-anterior de tórax (RXPA) es una herramienta útil para determinar que un paciente con disnea (de esfuerzo progresiva) y/o tos, tiene una EPID. Posteriormente, es la tomografía computada de alta resolución de pulmón (TCAR) la que desempeña un papel fundamental en el diagnóstico diferencial, pronóstico y seguimiento de estos pacientes.

Tabla 6. A la presencia de episodios de deterioro agudo en FPI se le conoce como exacerbación aguda, es necesario definirla a través de criterios específicos.

Tabla 6. Criterios clínicos para definir una exacerbación Aguda de la FPI

1. Diagnóstico previo o simultáneo de FPI
2. Empeoramiento inexplicado o desarrollo de disnea dentro de los últimos 30 días
3. Tomografía computada de alta resolución (TCAR) con nuevas imágenes de vidrio esmerilado bilateral y/o consolidación superpuestas al patrón NIU
4. Ausencia de infección pulmonar a través de aspirado endotraqueal o BAL,
5. Exclusión de causas alternativas incluyendo:
 - Insuficiencia Cardíaca Izquierda, embolismo pulmonar o una causa identificable de injuria pulmonar aguda

Tabla 7. Existen varios factores predisponentes para que un paciente con FPI tenga mayor riesgo de presentar una exacerbación aguda, la cual influye negativamente en supervivencia.

Tabla 7. Factores predisponentes de exacerbaciones agudas en FPI

1. Presencia de reflujo gastroesofágico
2. Sobrepeso u obesidad
3. Baja reserva de función respiratoria
4. Procedimientos invasivos (biopsia y/o broncoscopia)
5. Ventilación mecánica (alto volumen corriente y/o alta FiO₂)
6. Balance positivo de fluidos

Tabla 8. Para conocer la estabilidad o progresión de la FPI, los parámetros funcionales deben realizarse al diagnóstico y durante el seguimiento.

Tabla 8. Parámetros Funcionales de Evaluación Diagnóstica y Seguimiento en FPI

| | |
|--|--|
| Estudios funcionales al diagnóstico | <ul style="list-style-type: none"> • Espirometría • Difusión de Monóxido de Carbono (Dlco) • Prueba de caminata de 6 minutos |
| Estudios funcionales al seguimiento * | <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad Vital Forzada (CVF) cada 6 meses • Prueba de caminata de 6 minutos, cada 6 meses o según programa de rehabilitación respiratoria • DLco de acuerdo a criterio médico |

* No se recomienda seguimiento seriado con TCAR de tórax

La TCAR en adquisición secuencial («adquisición corte a corte») muestra hallazgos similares a los observados en los cortes gruesos anatomopatológicos. Se realiza con una técnica que incluye siempre las fases de inspiración y espiración máxima en pacientes que por primera vez se realizan el examen; exploraciones adicionales en prono en ocasiones, son necesarias ocasionalmente; así como la modificación del protocolo si el paciente presenta síntomas que dificulten la exploración rutinaria; como en la insuficiencia respiratoria grave. En este caso la exploración se realiza en forma helicoidal/volumétrica («adquisición continua»), lo cual tiene las ventajas de poder realizar el estudio en una sola y corta exploración en inspiración máxima, reformatear las imágenes en espesores varios y realizar reconstrucciones multiplanares de alta calidad; sin embargo, la dosis de radiación es mayor y las imágenes son de menor definición que en las obtenidas por exploración secuencial de rutina.

La imagen de TCAR actualmente tiene un papel primordial en el diagnóstico de la EPID, sobre todo en los pacientes con sospecha de FPI y es la técnica indiscutible para su diagnóstico. El objetivo es identificar los hallazgos típicos del patrón de NIU y distinguirlos de los patrones menos específicos presentes en las otras NIIs (**Tabla 9**).

- La TCAR sustancialmente puede limitar el diagnóstico diferencial para muchos casos de EPID
- En algunas ocasiones puede dar un diagnóstico con suficiente certeza sin la necesidad de corroborar con biopsia pulmonar quirúrgica
- Por lo que, la TCAR es actualmente una herramienta esencial para la evaluación de los pacientes con sospecha de FPI.

El familiarizarse con el patrón NIU tomográfico de la FPI es importante, ya que en el contexto clínico apropiado, esto es suficiente para establecer el diagnóstico de la entidad sin la necesidad de corroborarlo mediante biopsia pulmonar quirúrgica, la cual puede evitarse únicamente cuando la TCAR muestre un patrón de certeza típico de NIU.

El valor predictivo positivo de la TCAR en el diagnóstico de la FPI es del 90% al 100% (**Tabla 10**).

El consenso oficial ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 (Tabla 9) establece que, en la TCAR, el diagnóstico de certeza de la NIU se basa en la identificación de los 4 hallazgos «típicos»:

1. La afectación pulmonar debe tener un predominio basal y una localización subpleural.
2. Presencia de reticulación evidente.
3. Existencia de “panal de abeja” con/sin bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción.
4. Demostrar la ausencia de hallazgos considerados excluyentes de un patrón de NIU.

Estas alteraciones tienen una distribución característicamente basal y periférica, con frecuencia en parches (**Imagen 1**).

“El panal de abeja” consiste en espacios aéreos quísticos de diámetros variables (3-20 mm) agrupados en varias hileras, en donde estos quistes comparten paredes bien definidas (**Imagen 2**), hallazgo imprescindible para diagnosticar con certeza el patrón de NIU.

Los rasgos tomográficos de un patrón definitivo de NIU pueden observarse en forma asimétrica en 25% de los casos (**Imagen 3**). Este patrón de distribución de fibrosis es más común en FPI que en otras EPID fibróticas.



Cuando no hay panalización visible, el diagnóstico a través de la TCAR es el de posible patrón de NIU; en estos casos, el diagnóstico definitivo de FPI deberá confirmarse mediante una biopsia quirúrgica si es que no hay contraindicación médica por el alto riesgo operatorio (**Tabla 10**).

Protocolo para realizar la TCAR y glosario (Anexos 1 y 2).

CRaghu 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; 14 (6) :788–824.
 Lynch DA, Godwin JD, Safrin S. et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 14 (4) :488–93
 Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008; 14 (3):697–722.
 Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY. et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. Thorax. 2011;14(3):226–31.

Tabla 9. Las características de la TCAR permiten identificar el patrón NIU, sin embargo, aquellos que presenten un patrón posible deben contar con corroboración histológica.

El patrón inconsistente obliga al médico a descartar una causa diferente de EPI.

| Tabla 9. Criterios por TCAR en FPI | | |
|--|---|---|
| Patrón usual | Posible | Incompatible <small>(Cualquiera de las 7 características)</small> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, predominio basal • Anormalidades reticulares • Panal de abeja con o sin bronquiectasias • Ausencia de las características que figuran como incompatible (ver la tercera columna) | <ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, predominio basal • Anormalidades reticulares • Ausencia de las características que figuran como incompatible (ver la tercera columna) | <ul style="list-style-type: none"> • Predominio de lóbulos altos o medios • Predominio peribroncovascular • Extensivo vidrio despolido (extensión > a las anomalías reticulares) • Micronódulos (bilateral en lóbulos superiores) • Discretos quistes (múltiple bilateral lejanas del panal de abeja) • Atenuación en mosaico (bilateral, en tres o más lóbulos) • Consolidación segmentos / lóbulos broncopulmonares |

Traducido de: Am J Respir Crit Care Med 183: 788-824, 2011

Tabla 10. La presencia de “panal de abeja” en TCAR es una de las características más consistentes para el diagnóstico de FPI sin necesidad de corroboración histológica de la enfermedad.

| Tabla 10. Cambios tomográficos en FPI. Consenso 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT |
|---|
| Opacidad reticular basal, subpleural y bilateral, diagnóstico posible de patrón usual |
| Diagnóstico definitivo con “Panal de Abeja”, rasgo más específico del patrón usual |
| Rasgos en TCAR: Espacios aéreos quísticos agrupados, de diámetro variable (3 - 20 mm), distribución subpleural y de pared gruesa bien definida |
| “Panal de Abeja” en distribución apropiada, valor predictivo positivo para patrón histológico de Neumonía Intersticial Usual (NIU) en rango de 90 – 100 % |

Am J Roentgenol 2008, 191(4):1032-9 Respiratory Research 2013, 14 (Suppl 1): S2

Imagen 1. Patrón NIU típico, en esta imagen se puede apreciar las características del mismo: a) afectación de predominio basal y localización subpleural, b) la presencia de reticulación, c) la coexistencia de “panal de abeja” con / sin bronquiectasias / bronquiectasias de tracción, d) ausencia de hallazgos considerados excluyentes de patrón NIU.



Imagen 2. “El panal de abeja” consiste en espacios aéreos quísticos de diámetros variables (3-20 mm) agrupados en varias hileras, en donde estos quistes comparten paredes bien definidas, hallazgo imprescindible para diagnosticar con certeza el patrón NIU.

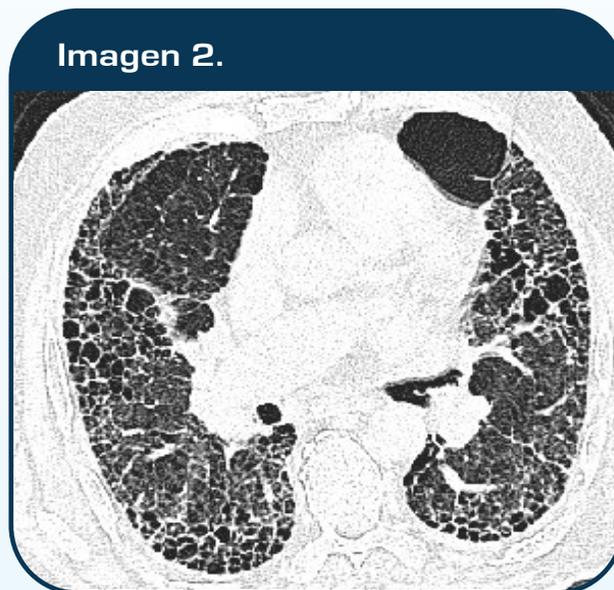
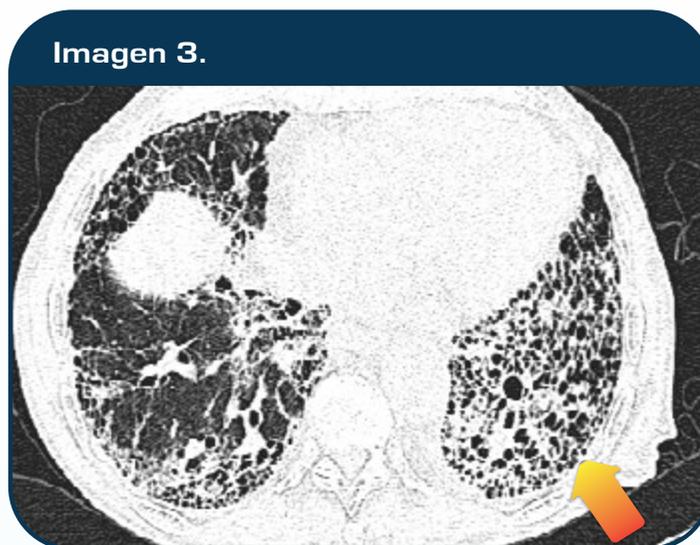




Imagen 3. Los rasgos tomográficos de un patrón definitivo NIU pueden observarse en forma asimétrica en 25% de los casos (flecha), semejante patrón de distribución de fibrosis es más común en FPI que en otras EPI fibróticas.



Histopatología

El diagnóstico histológico de neumonía intersticial usual (NIU) se realiza en forma más certera cuando hay evidencia de enfermedad crónica activa; la cronicidad está representada por la fibrosis e imagen de panal de abeja microscópica, y la actividad está representada por focos de fibroblastos.

El panal de abeja consiste en una serie de espacios alveolares irregulares, de diferente tamaño con tabiques finos, revestidos de un epitelio cuboidal o bronquiolar, estos espacios en forma frecuente se encuentran frecuentemente llenos con mucina y detritus celulares, macrófagos y neutrófilos, y están rodeados por fibrosis densa que con frecuencia muestra músculo liso intercalado.

Los focos de miofibroblastos usualmente están entre la interfase de la densa fibrosis periférica y el tejido pulmonar central menos afectado. Estos focos están compuestos por fibroblastos dentro de una matriz edematosa mixoide, los fibroblastos con frecuencia están ordenados con su núcleo fusciforme en forma paralela a la superficie alveolar, en donde en forma suprayacente están delineados por células epiteliales cuboidales reactivas. Los focos de fibroblastos frecuentemente pueden ser confundidos con cuerpos de Masson.

Esta variación en el estado de fibrosis desde cronicidad a activa dentro del mismo espécimen de biopsia es lo que se ha denominado heterogeneidad espacial y temporal, por lo que dependiendo de la etapa de evolución se encontrarán estos hallazgos (**Tabla 11/ Imagen 4**).

Autoanticuerpos en FPI

Parte del estudio de los pacientes con FPI es descartar la afección sistémica, por lo que se recomienda efectuar al menos la determinación de factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) con título y patrón.

Se reserva la determinación de anticuerpos específicos y de anticuerpos anti péptidos citrulinados (CCP) según el caso y la disponibilidad de cada centro.

Es importante señalar que la positividad (moderada) de anticuerpos en pacientes que no presentan manifestaciones asociadas a ETC resulta un dilema que se presenta de manera frecuente en la consulta. En estos casos, es importante consultar con un

reumatólogo y dar seguimiento estrecho a estos autoanticuerpos.

Por otra parte se ha llamado enfermedad no caracterizada del tejido conectivo (ENCTC) a aquellos pacientes que presentan manifestaciones clínicas de ETC junto a auto-anticuerpos, pero que no reúnen los criterios para una ETC definida.

Se desconoce con certeza cuál es la historia natural de estos pacientes, algunos proponen que su comportamiento pulmonar se asemeja a las ETC, mientras que otros piensan que se trata de un grupo intermedio entre la FPI y las EPID asociadas a ETC.

Existe cierta evidencia que muestra que los pacientes con FPI y anticuerpos positivos, se comportan igual a los pacientes con FPI que tienen anticuerpos negativos. Sin embargo, esta similitud parecería no existir entre los pacientes con FPI y anticuerpos positivos y aquellos con ENCTC, ya que estos últimos presentan menor edad, predominio del sexo femenino, mayores títulos de ANA y menor frecuencia en TCAR de un patrón típico de NIU.

Por otra parte, se puede encontrar NIU en pacientes con ETC definida, siendo la más reportada la Artritis Reumatoide (AR), en donde la supervivencia de los pacientes con EPID asociada a AR con patrón de NIU es similar a la de los pacientes con FPI.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Mar 15; 183(6): 788-824
 Lee JS, Kim EJ, Lynch KL et al: Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine* 2013; 107: 249-255.
 Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (7): 691-697. 4 Fischer A, WestSG, SwigrisJJ, Brown KK, du Bois MR. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease : A Call for Clarification. *Chest* 2010; 138(2):251–256
 Vij R, Noth I, Stek ME. Autoimmune-features interstitial lung disease: A distinct entity. *Chest* 2011; 140(5): 1292-1299.
 Gómez Carrera L, Gema Bonilla H : Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *ArchBronconeumol* 2013;49(6):249–26
 Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 19(5): 794-796.
 Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, Lee JS, King TE Jr, Collard HR. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322–132
 Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *ReumatolClin*. 2012;9(2):68–71

Comorbilidades asociadas a FPI

Es importante realizar una evaluación integral en estos pacientes, ya que no es rara la presencia de co-morbilidades que requieren atención adicional. Entre las que encontramos en forma frecuente están:

Hipertensión pulmonar:

La HP es frecuente en FPI con prevalencia del 32%, siendo aún mayor en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada (46% en los pacientes con FPI en lista de espera para trasplante pulmonar) y en el síndrome combinado con enfisema.

La presencia de HP se ha asociado con valores menores de DLco, menor distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y mayor requerimiento de oxígeno suplementario, lo que determina peor supervivencia.

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico en FPI:

La asociación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con FPI se ha reportado hace mucho tiempo atrás, pero la relación temporal y la causalidad entre ambas, no han sido establecidas.

La ERGE se ha invocado como agente promotor de daño epitelial alveolar y fibrosis pulmonar. Estudios histológicos apoyan esta hipótesis y han descrito un patrón de fibrosis centrolobular asociado.

La ERGE puede estar favorecida por la disfunción del esfínter esofágico inferior por tracción extrínseca debido al aumento de la presión intratorácica negativa, que se produce en afecciones que reducen la elasticidad pulmonar, como la enfermedad pulmonar intersticial.



El tabaquismo favorece la relajación del esfínter esofágico inferior y el desarrollo de ERGE. La relación causal entre tabaquismo, ERGE y fibrosis pulmonar no ha sido bien establecida.

Estudios limitados y con bajo número de pacientes han constatado una prevalencia elevada y variable de ERGE en FPI, del 35 al 94%. Raghu, reportó una prevalencia de 87% en 65 pacientes con FPI.

La ERGE puede ser asintomática y subestimada por el monitoreo del Ph, en un número considerable de pacientes y se ha postulado como posible causa de exacerbación aguda de la FPI.

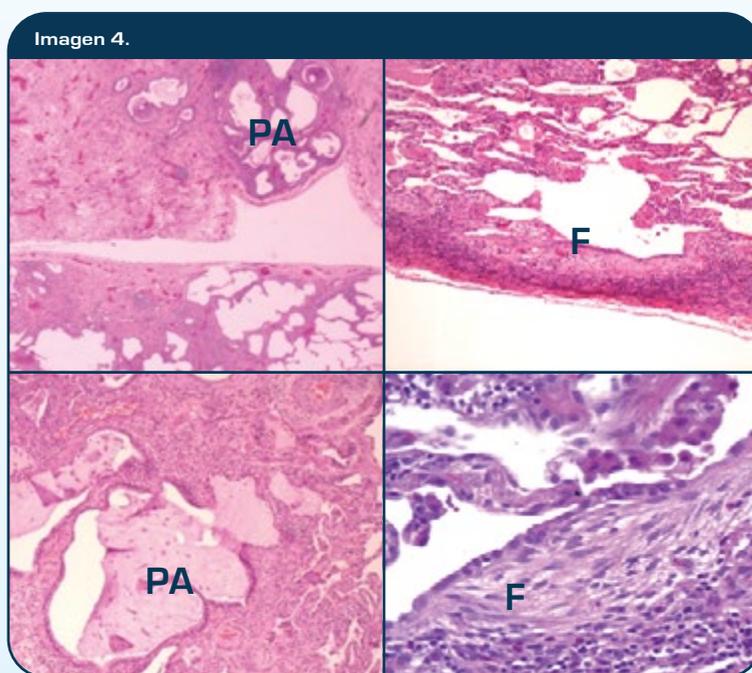
La evaluación diagnóstica de la ERGE, aún no se ha recomendado en forma sistemática en FPI. Sin embargo, muchos centros la recomiendan, atendiendo no sólo al estudio del reflujo ácido, sino también al reflujo alcalino con impedanciometría y manometría esofágica.

Tabla 11. Las características específicas del patrón NIU, establecen el diagnóstico de FPI.

| Tabla 11. Características Histológicas | | | |
|---|--|---|---|
| Patrón NIU <small>(Todos los criterios)</small> | Probable NIU | Posible NIU <small>(Todos los criterios)</small> | No NIU <small>(Todos los criterios)</small> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Evidencia de fibrosis marcada/ distorsión de la arquitectura ± Panal de abeja de predominio subpleural/distribución paraseptal 2) Presencia de parches de pulmón y fibrosis 3) Presencia de focos de fibroblastos 4) Ausencia de características en contra del diagnóstico de NIU (ver la cuarta columna) | <ol style="list-style-type: none"> 1) Evidencia de fibrosis marcada, distorsión de la arquitectura ± panal de abeja 2) Ausencia de cualquier parche o focos de fibroblastos pero no ambos 3) Ausencia de características en contra de NIU (ver cuarta columna) o sólo cambios de Panal de abeja | <ol style="list-style-type: none"> 1) Parche o involucro difuso del parénquima pulmonar por fibrosis con o sin inflamación Intersticial 2) Ausencia de otros criterios para NIU (ver el patrón NIU) 3) Ausencia de características en contra de NIU (ver cuarta columna) | <ol style="list-style-type: none"> 1) Membranas Hialinas 2) Neumonía organizada 3) Granulomas 4) Marcada inflamación lejos de penalización 5) Centrado a la vía aérea 6) Otras características sugestivas de un diagnóstico alternativo |

Traducido de: Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824

Imagen 4. Cortes de histopatología en paciente con FPI, en donde se aprecia la panalización (PA) y los focos de miofibroblastos(F).



Trastornos respiratorios del sueño asociados a FPI:

Distintos trastornos del sueño se han vinculado a FPI, desde alteración de la calidad y arquitectura del sueño, taquicardia y desaturación nocturna, hasta una alta prevalencia de síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS).

Se han reportado prevalencias hasta del 88% de SAOS en pacientes con FPI evaluados con polisomnografía (PSG). En donde la escala de Epworth y el cuestionario de desórdenes del sueño no se consideraron como métodos útiles de evaluación diagnóstica para esta población.

Si bien algunos centros incluyen la PSG en la evaluación diagnóstica inicial de pacientes con FPI, actualmente no puede darse una recomendación universal para este estudio.

Si está disponible, se recomienda la realización de oximetría nocturna valorando un patrón de desaturación que pueda inferir un probable SAOS.

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: 788–824.

Jankowich MD, Rounds SI. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome *Chest* 2012; 141(1):222–231

Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.

Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE II, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.

Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772–778.

Tratamiento de la FPI

Consideraciones Generales:

La terapia actual intenta detener el proceso de fibrosis progresiva, aliviar los síntomas que produce la enfermedad e identificar y tratar las complicaciones.

Varias investigaciones recientes sugieren fuertemente que la FPI presenta diferentes fenotipos clínicos y por lo tanto es desafío del futuro identificarlos y posiblemente lograr diferentes esquemas y algoritmos para tratar diferentes tipos y abarcar varios blancos. De hecho hay actualmente varias drogas en investigación, incluso ensayos en fase II, con blancos moleculares distintos.

El año 2011 la ATS/ERS/JRS/ALAT publicó las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia para diagnóstico y tratamiento de la FPI. Desde esa fecha han aparecido diversas guías nacionales que han diferido parcialmente del consenso. En la FPI, recién se vislumbra un tratamiento farmacológico específico. Los medicamentos utilizados hasta un pasado muy reciente no han sido productos de ensayos clínicos controlados como veremos más adelante. Es importante considerar también el tratamiento general que apunta al control de síntomas y comorbilidades.

Tratamiento farmacológico

Terapia clásica:

La recomendación internacional de 1999, fundamentaba la racionalidad de la terapia en el argumento vigente de ese tiempo, que la enfermedad era básicamente inflamatoria y ello conducía secundariamente a fibrosis.

Los corticoides y los citotóxicos, principalmente la azatioprina y la ciclofosfamida eran la base del régimen terapéutico. El consenso del 2011 no recomendó el uso de antiinflamatorios. Se dividieron las recomendaciones terapéuticas, según las evidencias disponibles y según los resultados del balance entre los efectos deseables vs los efectos adversos. Las recomendaciones fueron entonces, aquellas fuertemente negativas y otras débilmente negativas, no existiendo ninguna recomendación positiva hasta la publicación del documento **(Tabla 12)**.



Tabla 12. Medicamentos que redujeron la progresión de la enfermedad, se consideró el objetivo primario positivo.

| Fármaco | Autor | Año | Resultado objetivo primario | Recomendación del consenso 2011 |
|---|-----------|------|-----------------------------|---------------------------------|
| Interferón γ | Raghu | 2005 | (-) | No ++ |
| Acetilcisteína, Azatioprina, prednisona | Demmets | 2005 | (+) | La mayoría no (-) |
| Acetilcisteína, Azatioprina, prednisona | Raghu | 2011 | (-) | No ++ |
| Bosentan | King | 2008 | (-) | No ++ |
| Interferón γ | King | 2008 | (-) | No ++ |
| Etanercept | Raghu | 2008 | (-) | No ++ |
| Bosentan | Build 3 | 2009 | (-) | No ++ |
| Ambrisentan | Artemio | 2010 | (-) | |
| Pirfenidona | Taniguchi | 2010 | (+) | La mayoría no (-) |
| Sildenafil | IPF NET | 2010 | (-) | |
| Pirfenidona | Noble | 2010 | (+)(-) | Pirfenidona |
| Nintedanib | Richeldi | 2011 | (+) | |
| Warfarina | Noth | 2012 | (-) | La mayoría no (-) |
| Prednisona/Azatioprina | Panther | 2012 | (-) | No ++ |

Traducido de : Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967-72

Las fuertemente negativas son aquellas terapias que no han mostrado ningún beneficio: corticoides como monoterapia, la colchicina, y la ciclosporina.

Las débilmente negativas son las que requieren datos de mejor calidad y mayor certeza sobre beneficios y riesgos, pero que podrían ser útiles en pacientes seleccionados.

En relación al esquema clásico usado, con prednisona e inmunomoduladores como azatioprina o ciclofosfamida, no fue recomendado sin unanimidad en cuanto a la fuerza de las recomendaciones. Posterior al consenso de 2011, apareció el estudio llamado Panther, estudio patrocinado por el Instituto Nacional de Salud de EUA (NIH), sobre "Prednisona, Azatioprina y N Acetilcisteína (NAC) para la fibrosis pulmonar". El estudio de tres ramas, compara la triple terapia clásica, y la NAC como monoterapia, contra placebo. Los resultados demostraron que la triple terapia tuvo mayor mortalidad e ingresos hospitalarios que

los pacientes que recibieron placebo, por lo que se suspendió su uso y en la actualidad este tratamiento no se recomienda en pacientes con FPI.

El estudio Panther ha producido gran controversia entre los que se dedican a esta enfermedad y aunque se han publicado comentarios que ponen en tela de juicio los resultados aparentemente tan categóricos del Panther, todos los consensos están de acuerdo en no iniciar este esquema en pacientes de reciente diagnóstico.

Una situación diferente son los pacientes que han estado largo tiempo con este esquema, con buena tolerancia y aparente estabilización de la enfermedad. A pesar de que no podemos certificar que dicha estabilización sea debida a la terapia y no al curso natural de la enfermedad en determinado paciente, es razonable, y con un conocimiento acabado y aprobado por el paciente, seguir con el mismo esquema.

Terapias con recomendación positiva:

La N-Acetilcisteína (NAC) es una sustancia precursora del antioxidante glutatión, que está bajo en los pacientes con FPI. Fue propuesta el año 2005 como agente terapéutico (en combinación con azatioprina y prednisona). Los resultados mostraron que los pacientes tratados con azatioprina, prednisona y NAC tenían una menor declinación de la capacidad vital forzada y de la DLco, en comparación con azatioprina, prednisona, pero lamentablemente el ensayo tuvo un 30% de abandono y principalmente careció de una rama de placebo y una con NAC sola.

El estudio no mostró una diferencia en la mortalidad, en la calidad de vida, en la capacidad de ejercicio o en los cambios radiológicos. Desde la publicación de este estudio, la NAC fue incluida en los regímenes terapéuticos como una opción razonable para una minoría de pacientes.

Recientemente se publicaron los resultados de la rama de NAC vs placebo del estudio PANTHER, estudiaron pacientes con FPI 133 y 131, respectivamente, posterior a la alerta de la terapia triple, durante 60 semanas, no mostró diferencia significativa en la caída de CVF entre los 2 grupos (-0.18L vs -0.19L $p=0.77$) además no se encontró diferencias entre las defunciones (4.9% vs 2.5% $p=0.30$ prueba de log-rank) ni en exacerbaciones agudas (2.3% para ambos grupos $p>0.99$), por lo que la utilidad de NAC como monoterapia no se recomienda.

La pirfenidona es una piridona con efectos antiinflamatorios y antioxidantes, antagonista de los efectos del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) "in vitro".

Actúa también como un antifibrótico alterando la expresión, síntesis y acumulación de colágena inhibiendo el reclutamiento, proliferación y expresión de las células productoras de matriz extracelular.

Los primeros estudios sugirieron beneficio de pacientes con FPI tratados con el medicamento. Posteriormente hubo dos comunicaciones desde Japón; la primera se suspendió por el comité revisor, por encontrar en el grupo tratado, significativamente menos exacerbaciones. La segunda encontró una menor caída de CVF en el grupo tratado y también una diferencia positiva en la supervivencia libre de enfermedad, ambas con significancia estadística.

Hubo sin embargo, objeciones metodológicas a estos ensayos, por lo que se realizó un tercer estudio internacional que comprendió dos ensayos semejantes paralelos: uno de ellos cumplió su objetivo primario con un resultado positivo en relación a una menor caída de CVF en el grupo tratado, sin embargo, el otro ensayo no cumplió este objetivo y no alcanzó significancia estadística.

Posterior al último consenso 2011, se realizó un metaanálisis de los tres estudios principales, obteniendo claros resultados a favor de los pacientes tratados con pirfenidona. Es importante señalar que los datos a la fecha, sólo muestran que este medicamento reduce la caída de las pruebas funcionales, probablemente estabiliza a algunos pacientes pero no parece mejorar sustancialmente la enfermedad.

En base a lo anterior, la recomendación para su uso, aunque es negativa débil, se admite que puede ser una posibilidad terapéutica para una minoría de pacientes: Considerando los efectos colaterales gastrointestinales, las anomalías de enzimas hepáticas que pueden producirse, la fotosensibilidad y el "rash" cutáneo, se recomienda una detallada información a los pacientes antes de tomar la decisión de usarlo.

En la unión europea los consensos realizados en 2012 y 2013 decidieron recomendar a la pirfenidona como el estándar de tratamiento de FPI en pacientes con CVF > 50% y DLco > 35%. Sin embargo, la FDA no ha aprobado aún la droga para su uso en EUA, hasta contar con los resultados ASCEND de fase III que recientemente han sido reportados; la publicación en línea, en 555 pacientes con diagnóstico de FPI corroborado con CVF entre 50% y 90% y DLco entre 30% y 90%, aleatorizados 1:1, tratados durante 52 semanas en 127 centros de diversas partes del mundo, cuyo objetivo primario fue observar la caída



de CVF al final del tratamiento y con objetivos secundarios: supervivencia libre de progresión de enfermedad, distancia recorrida en C6M, todas las causas de mortalidad y mortalidad relacionada al tratamiento. Los resultados fueron positivos: los pacientes tratados con pirfenidona significativamente redujeron la progresión de la enfermedad medida por cambios en la caída del porcentaje de CVF desde la basal: 16.5% en el grupo tratado a diferencia del grupo placebo en el que se presentó en el 31.8%, asimismo 22.7% de los pacientes con pirfenidona no presentan caída en CVF vs 9.7% en el grupo placebo. Además se demostraron cambios positivos y significativos en la C6M en el tiempo libre de enfermedad. La suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fue de 14.4% para pirfenidona y 10.8% para placebo. Concluyendo que el perfil riesgo beneficio es favorable en los pacientes con FPI tratados con pirfenidona.

En la mayor parte de los países de Latinoamérica no se dispone aún de la pirfenidona y obtenerla es costoso, lo que limita la prescripción de la misma. Los resultados recientemente comunicados abren una esperanza para estos pacientes, pero es aún necesario que los enfermos que utilicen esta droga sean seguidos por más tiempo para definir su efectividad real.

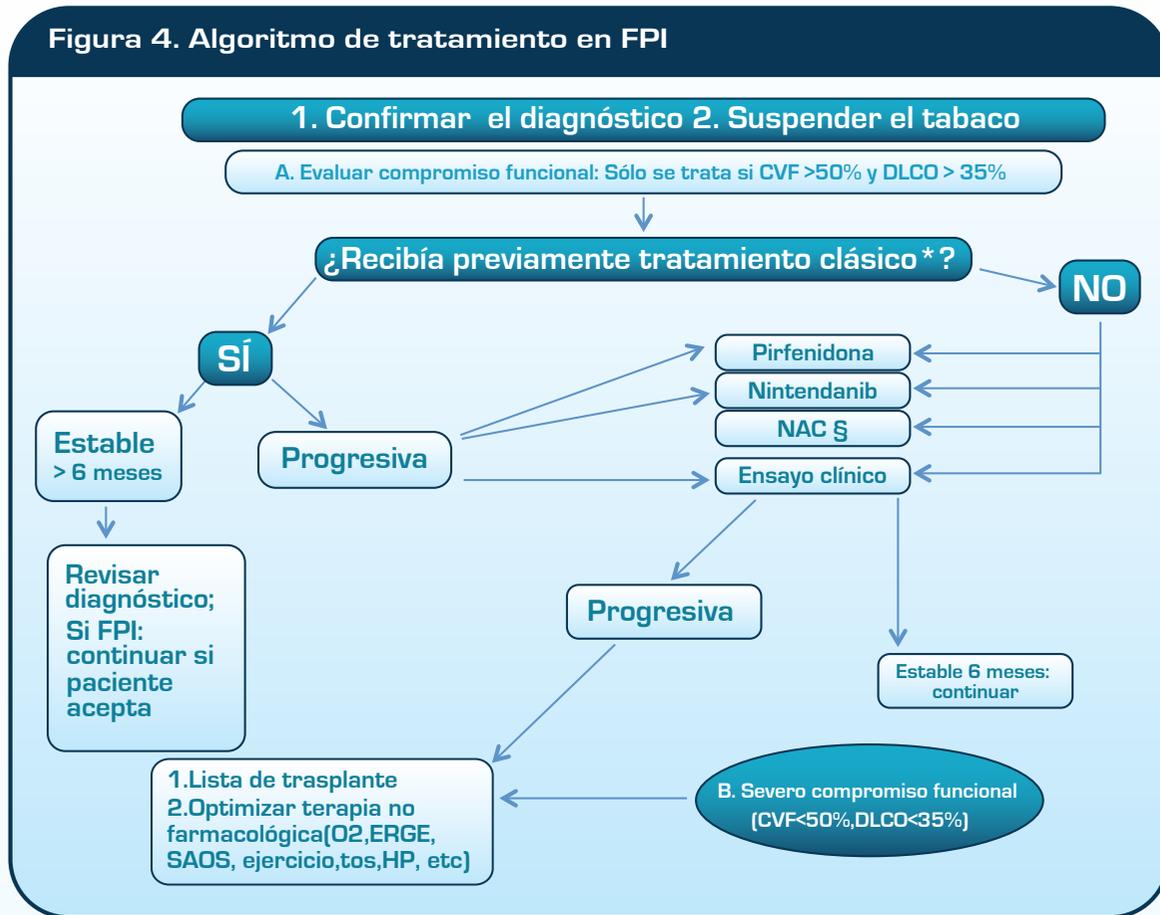
El nintendanib es una molécula del grupo de las antitirocinas no selectivo, ya que inhibe tres cinasas del receptor: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), lo que podría reducir el proceso fibrótico.

Con base en la información de los resultados del estudio fase II (tres dosificaciones vs placebo en 432 pacientes) la dosis de 150 mg cada 12 hrs fue la que mostró menor reducción en la caída de la CVF, el número de exacerbaciones y mejoró la calidad de vida. Estos resultados positivos fueron muy estimulantes y dieron pie a estudios internacionales fase III, los resultados en línea de los estudios INPULSIS-1 y 2 realizados en paralelo multinacionales, aleatorizados contra placebo 3:2, para investigar eficacia de la droga en pacientes con FPI, con un total de 513 y 548 pacientes, respectivamente, con diagnóstico de FPI con CVF \geq 50% y DLco entre 30% a 79%, con dosis de 150 mg 2 veces al día o placebo por 52 semanas, el objetivo primario fue la caída anual (ml/año) en CVF y los objetivos secundarios fueron el cambio en el cuestionario de St. George y el tiempo para la primera exacerbación aguda. El objetivo primario se cumplió ya que la disminución en la caída de la CVF fue significativamente menor en el grupo de nintendanib comparado a placebo en ambos grupos. En INPULSIS-2 hubo de manera significativa menor deterioro en el cuestionario de calidad de vida de St. George y en riesgo de exacerbación aguda. Los efectos adversos más frecuentes reportados en los grupos que recibieron nintendanib fueron: diarrea 61.5% vs 18.6% (INPULSIS-1) y 63.2% vs 18.3% (INPULSIS-2). Con estos resultados se concluye que el nintendanib a 150 mg cada 12 hrs enlentece la progresión de la enfermedad al reducir significativamente la caída de CVF a 52 semanas y se asocia con un perfil aceptable de efectos secundarios.

La recomendación sugerida para elegir el tratamiento del paciente con FPI se muestra en el algoritmo de manejo terapéutico en la **Figura 4**.

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, et al An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management 2011, Am J Respir Crit Care Med, 183:788-824
Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al Prednisone, azathioprine and N-Acetyl cysteine for pulmonary fibrosis 2012, N.England J of Med 366:1968-1977
Wells A, Kelleher W, Idiopathic Pulmonary fibrosis Pathogenesis and Novel Approaches to Immunomodulation 2013 Amer J of Respir and Crit Care Med 187: 677-679
Demedts M, Behr J, Buhl et al High dose of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis N.England J of Med 2005;353:2229-2242
H. Taniguchi, M. Ebina, Y. Kondoh, T. Ogura, A. Azuma, M. Suga, Y. Taguchi, H. Takahashi, K. Nakata, A. Sato, M. Takeuchi, G. Raghu, S. Kudoh and T. Nukiwa Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. 2010, Eur. Respir. Journal 35:821-829
Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al Double blind, placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1040-1047
Noble P.W, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glasberg MK, et al Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials 2011, Lancet; 377:1760-1769
Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al Efficacy of a tyrosin kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis 2011 N.England J of Med 365:1079-1087
King TE, Bradford WZ, Castro Bernadini S, et al A phase 3 Trial of pirfenidone in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis NEJM 2014; 370: 2083-2092.
Richeldi L, Du Bois R, Raghu G, et al Efficacy and Safety Of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis NEJM 2014; 370: 2071-2082.
Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis NEJM 2014; 370: 2093-2101.

Figura 4. El algoritmo de tratamiento de la FPI debe estar sujeto a evaluación clínica continua que nos permitirá elegir cuál es la forma más adecuada de manejo de acuerdo a la evolución de cada paciente, tratando de individualizar el mismo. En relación a NAC quedan pendientes los resultados finales del estudio PANTHER.



* Prednisona, Azatioprina y NAC

§ "No como monoterapia"

Tratamiento No farmacológico

Supresión del tabaco:

Al momento actual existe suficiente información en relación al tabaquismo y algunas formas de EPID, en donde la FPI se presenta en forma estadísticamente más frecuente en fumadores vs no fumadores, tanto en formas esporádicas como familiares, asimismo se han propuesto diversos mecanismos por los cuales el cigarro puede participar en las repetidas microlesiones del epitelio respiratorio. Por lo tanto es indispensable que el paciente deje el tabaquismo al momento del diagnóstico

Oxígeno suplementario:

Es característico del trastorno funcional de estos pacientes, que presenten hipoxemia de ejercicio, lo cual va empeorando a medida que la enfermedad progresa, hasta hacerse de reposo.

En etapas relativamente avanzadas de la enfermedad, los pacientes pueden presentar una saturación basal de la hemoglobina muy poco alterada, pero cae en forma manifiesta con el ejercicio y esta caída debe ser el parámetro usado para indicación de oxigenoterapia.



Hay pocos datos en la literatura para avalar esta indicación y por lo menos un estudio retrospectivo no encuentra ventajas en la supervivencia. El consenso 2011 marca el uso de oxígeno como una recomendación fuerte pero sin unanimidad.

No obstante es experiencia compartida por muchos médicos que tratan estos pacientes que la oxigenoterapia mejora la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida. En algunos pacientes que presentan apneas durante el sueño, con brucas caídas de la saturación de oxígeno, es conveniente usarlo al dormir.

Rehabilitación pulmonar:

Los pacientes con EPID presentan disnea progresiva, la cual empeora frecuentemente con el ejercicio, fatiga, desacondicionamiento y disminución en la calidad de vida.

La rehabilitación pulmonar puede generar, ganancia en el control de los síntomas, mejoría en el desempeño de actividades cotidianas, en el ejercicio, así como mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, a pesar de los cambios en la función pulmonar que presentan estos pacientes.

Los programas de rehabilitación pulmonar incluyen ejercicio de acondicionamiento aeróbico, sesiones de educación, intervención nutricional, y soporte psicosocial.

En estudios controlados, estos programas han mostrado mejoría en la capacidad de realización de prueba de C6M, así como en la calidad de vida, sin embargo, estos programas no están al alcance fácilmente en la mayoría de los países LA, ya que son de alto costo y requieren de personal especializado (kinesiólogos o médicos especializados en rehabilitación pulmonar y terapeutas físicos respiratorios), además el consenso de 2011 recomienda la rehabilitación pulmonar con un grado de evidencia débil.

Aunque no estén disponibles en algunas unidades los servicios de rehabilitación pulmonar, el médico tratante tiene el recurso de motivar e insistir al paciente que, en la medida de sus posibilidades, mantenga un plan de ejercicio simple, basado en caminata diaria con oxígeno, lo cual puede paliar las condiciones de desacondicionamiento físico que muchos de estos pacientes tienen en etapas más avanzadas de su enfermedad.

Trasplante pulmonar:

La experiencia mundial y de varios centros en LA demuestran que la supervivencia del trasplante pulmonar en pacientes con FPI es 50%-60% a los 5 años.

Estas cifras superan largamente las expectativas medias de supervivencia en los pacientes con fibrosis pulmonar que progresan y por lo tanto, avalan el valor de esta indicación.

El trasplante pulmonar es una terapia cara, que se realiza en pocos centros y que requiere que el candidato permanezca cerca del lugar donde se realiza el procedimiento, antes y después del trasplante por plazos largos. Por lo tanto, debe considerarse muy prudentemente esta indicación para evitar viajes, gastos y falsas expectativas para los pacientes.

Tratamiento de complicaciones y co-morbilidades.

Exacerbaciones agudas:

La terapia usualmente recomendada son altas dosis de corticoides, específicamente 1 gr de metilprednisolona diaria por tres días consecutivos, para posteriormente seguir con altas dosis de corticoides orales pero con progresiva reducción de las dosis.

La recomendación es débil, sin evidencias más que anecdóticas y justificada por la alta mortalidad del cuadro.

Hipertensión pulmonar:

Se ha utilizado el epoprostenol y bosentan en pequeñas series de pacientes, y no se cuenta con suficiente experiencia. Por otra parte el sildenafil, en un grupo pequeño de pacientes ha mostrado mejorar la prueba de caminata y la hemodinamia pulmonar.

El Consenso de 2011 sugiere una prueba de terapia vasomoduladora en hipertensiones severas, pero como una débil recomendación dado la pobre calidad de la evidencia disponible.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico:

La recomendación del consenso internacional no es concluyente al respecto, pero sugiere, con una débil indicación tratar a la mayoría de los pacientes, aun a los asintomáticos.

Hay fundamentos muy pobres en la literatura y hay riesgo potencial de neumonías y de osteoporosis con el tratamiento crónico de la ERGE con inhibidores de la bomba de protones.

Es un terreno con mucha discusión, aunque recientemente se publicó un trabajo polémico retrospectivo sobre pacientes con terapia anti reflujo, que mostró una asociación con mejor supervivencia en FPI. Este trabajo ha sido criticado por su metodología y es claro que se requiere mayor investigación del problema.

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management 2011, Am J Respir Crit Care Med, 183:788-824

Conclusiones

En conclusión un esquema rápido para el abordaje y tratamiento del paciente con FPI se enlista a continuación:

- 1.** Corroborar el diagnóstico y antigüedad de la enfermedad (Anamnesis, exclusión de otras causas de fibrosis, análisis del TCAR, discutir en reunión multidisciplinaria y decidir si se realizan estudios invasivos (lavado bronquiolo alveolar (LBA) y biopsia quirúrgica en especial en los casos no concluyentes).
- 2. Evaluación funcional:** escala de disnea, espirometría, DLco, prueba de caminata de 6 minutos.
- 3. Evaluación en casos especiales:**
 - a.** FPI + enfisema, casos avanzados, DLco muy baja: ecocardiograma BDD y medida de PAP.
 - b.** Historia sugerente + compromiso radiológico unilateral: estudiar ERGE.
 - c.** Historia + obesidad + hipoxemia desproporcionada estudiar oximetría nocturna y/o polisomnografía.
- 4.** Decidir intento terapéutico con fármacos (**Figura 4**).
- 5.** Siempre estimular el ejercicio controlado, evaluar necesidad de oxígeno (nocturno y/o con ejercicio), evaluar/ tratar comorbilidades.
- 6.** Control en 4-6 meses, según antigüedad de la enfermedad (**ver Tabla 6**).
- 7.** Análisis de evolución semestral en reunión multidisciplinaria con clínicos, radiólogos y patólogos.



Propuestas de educación continua

En el 2013 se reportó el número de sedes académicas en Latinoamérica para la formación de recursos humanos en el área de neumología (**Tabla 13**), detectando que de los 19 países reportados hay 15 con menos de 5 sedes e incluso 3 países que no cuentan con ninguna, lo que se traduce en el número de egresados por año que en promedio general es de 11 con un rango de 1-75. Se determinó que el total de neumólogos de adultos en estos países es de 6,706 y dada la población total en millones se concluye que hay 1.20 neumólogos de adultos por 100,000 habitantes.

Por otro lado, a partir de la encuesta de EPID en LA realizada por el departamento de enfermedades intersticiales de ALAT en 2013, se identificaron los centros de referencia de FP en LA (**Tabla 14**), detectando que Argentina es el país que tiene mayor número con 7 centros, seguido de Brasil con 5, en el resto de países es prioritaria la conformación de estrategias que permitan el envío eficaz y rápido de estos pacientes para un diagnóstico oportuno.

En este contexto es claro que el departamento de intersticiales de ALAT con la ayuda de todos los miembros, debe realizar estrategias para lograr este propósito, por lo que se plantean las siguientes acciones:

- Registro de pacientes con FPI en los centros de los miembros que pertenecen al departamento de intersticiales de ALAT registrados en Montevideo 2012 (para conocer la frecuencia aproximada del problema)

- Cursos de sitio o itinerantes para capacitar a médicos de otras especialidades con el fin de sospechar FPI de manera inicial (medicina general y medicina interna)

- Talleres clínico-radio-histopatológicos dirigidos a neumólogos, radiólogos y patólogos para favorecer el diagnóstico multidisciplinario en las EPID en colaboración con las sociedades locales

- Estancias cortas previa revisión teórica en los centros de referencia identificados en Latinoamérica para estimular la formación de centros en los países que no cuentan con ellos.

Algunos proyectos propuestos a un mayor plazo serían el diplomado en intersticiales con aval universitario y/o aval de ALAT, así como la creación de la red de centros de referencia de ALAT que sirva de vía para apoyar el diagnóstico en los países que no cuenten aún con centros propios

En resumen, se muestran las necesidades y los planes a desarrollar en la **Tabla 15**.

Vázquez-García JC, et al. Salud respiratoria en América Latina: número de especialistas y formación de recursos humanos. Arch Bronconeumol. 2014. 50(1):34-9
Curbelo P. Encuesta de EPID en Latinoamérica-ALAT 2013. Respirar 2013; 5(2):5-8.

Tabla 13. Número de sedes académicas y duración (años) de los programas de entrenamiento en LA para la formación de recursos humanos en el área de neumología, según datos tomados de Archivos de Bronconeumología 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.07.011>. Sin embargo, en la reunión para desarrollar este escrito, Panamá reporta que el número de egresados al año es menor, por lo que se deberán de corroborar en los diferentes centros de referencia estos datos.

| Tabla 13. Sedes académicas de entrenamiento en LA para el área de neumología | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------|-------|-----------------|
| País | Sedes de especialidad | Años de entrenamiento | | | Egresos por año |
| | | Medicina interna | Neumología | Total | |
| Argentina | 20 | 1-3 | 3 | 4-6 | 20 |
| Bolivia | 3 | 1 | 3 | 4 | 6 |
| Brasil | 27 | 2 | 2 | 4 | 75 |
| Chile | 2 | 3 | 2 | 5 | 6 |
| Colombia | 5 | 3 | 2 | 5 | 5-8 |
| Costa Rica | 4 | 2 | 2 | 4 | 3-6 |
| Cuba | 3 | 1 | 3 | 4 | 3-8 |
| Dominicana | 2 | 3 | 3 | 6 | 4 |
| Ecuador | 1 | 3 | 3 | 6 | 1 |
| El Salvador | 1 | 3 | 2 | 5 | 2 |
| Guatemala | 0 | - | - | - | - |
| Honduras | 0 | - | - | - | - |
| Panamá | 2 | 1-4 | 3 | 4-7 | 30 |
| Paraguay | 2 | - | 3 | 3 | 6-8 |
| Perú | 8 | - | 3 | 3 | 10 |
| México | 6 | 1-4 | 3 | 4-7 | 30 |
| Nicaragua | 0 | - | - | - | - |
| Uruguay | 1 | 1 | - | 3 | 2 |
| Venezuela | 4 | 1-3 | 2 | 3-5 | 9 |



Tabla 14. Centros de referencia para EPI a nivel LA, encuesta ALAT publicado en Respirar, Junio 2013 ; 5(2): 5-9. Haciendo hincapié en que solo se incluyeron en esta tabla los centros que contestaron la encuesta realizada por ALAT.

Tabla 14. Centros de referencia para EPI a nivel LA

| | |
|---|--------------------------|
| Hospital de Rehabilitación | Buenos Aires, Argentina |
| Hospital Británico | Buenos Aires, Argentina |
| Hospital de Clínicas "José de San Martín" | Buenos Aires, Argentina |
| Hospital Universitario "Fundación Favaloro" | Buenos Aires, Argentina |
| Instituto Diagnóstico | Buenos Aires, Argentina |
| Hospital Cetrangolo | Buenos Aires, Argentina |
| Instituto de Rehabilitación respiratoria | Córdoba, Argentina |
| Hospital das clínicas da Sao Paulo-Incor | Sao Paulo, Brasil |
| Hospital do Servidor Público Estadual de Sao Paulo | Sao Paulo, Brasil |
| Santa Casa de Porto Alegre | Porto Alegre, Brasil |
| Hospital Nossa Senhora da Conceicao | Porto Alegre, Brasil |
| Hospital Universitario Pedro Ernesto | Río de Janeiro, Brasil |
| Instituto Nacional del Tórax | Santiago de Chile |
| Hospital Universitario San Ignacio | Bogotá, Colombia |
| Hospital Santa Clara | Bogotá, Colombia |
| Fundación Neumológica Colombiana | Bogotá, Colombia |
| National Jewish Health, Denver | Colorado, EUA Latino |
| Rhode Island Hospital/Brown University | Rhode Island, EUA Latino |
| Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) | México DF |
| IMSS La Raza Hospital Gaudencio González Garza | México DF |
| Hospital General Regional Orizaba | Veracruz, México |
| Hospital Juan Max Boettner | Asunción, Paraguay |
| INERAM O IPS Hospital Central | Asunción, Paraguay |
| Hospital Rebagliati | Lima, Perú |
| Hospital Carrion | Lima, Perú |
| Hospital Maciel | Montevideo, Uruguay |
| Hospital Universitario de los Andes | Mérida, Venezuela |

Respirar, Junio 2013 ; 5(2): 5-9

Tabla 15. Proyectos a desarrollar en FPI / LA, los cuales se basan en las principales necesidades reconocidas en el momento actual, y de ahí las propuesta de planes a desarrollar para alcanzar las metas fijadas a mediano plazo.

Tabla 15. Proyectos a desarrollar en FPI/LA

| Necesidades | Planes a desarrollar |
|-------------------------|--|
| • Diagnóstico temprano | <ul style="list-style-type: none"> • Capacitación a médicos de atención primaria, para referencia temprana • Creación de un registro Latinoamericano de FPI • Discutir diseño e infraestructura |
| • Diagnóstico completo | <ul style="list-style-type: none"> • Educación médica continua a neumólogos, radiólogos, patólogos • Red de ALAT Centros de referencia para apoyo en diagnósticos |
| • Acceso a medicamentos | <ul style="list-style-type: none"> • Proyectos de investigación regionales • Guía de tratamiento que pueda usarse localmente para Recomendaciones a las autoridades de salud |

Abreviaturas

EPID Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

NIIs Neumonías intersticiales idiopáticas

FPI Fibrosis Pulmonar Idiopática

ATS American Thoracic Society

ERS European Respiratory Society

NIU Neumonía Intersticial Usual

ALAT Asociación Latinoamericana del Tórax

JRS Japanese Respiratory Society

SEPAR Sociedad Española de Patología del Aparato

Respiratorio

LA Latinoamérica

CVF Capacidad Vital Forzada

DLco Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono

CPT Capacidad Pulmonar Total

VR Volumen Residual

ERGE Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico

ETC Enfermedad de Tejido Conjuntivo

C6M Caminata de 6 Minutos

VEF₁/CVF Relación Volumen Espirado Forzado en el primer segundo / Capacidad Vital Forzada

CV Capacidad Vital

RXPA Radiografía Postero Anterior de tórax

TCAR Tomografía Computada de Alta Resolución

FR Factor Reumatoide

ANA Anticuerpos Antinucleares

CCP Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados

ENCTC Enfermedad No Caracterizada del Tejido Conectivo

AR Artritis Reumatoide

HP Hipertensión Pulmonar



SAOS Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

PSG Polisomnografía

NIH Instituto Nacional de Salud

NAC N- Acetil Cisteína

FDA Food and Drug Administration

LBA Lavado Bronquiolo Alveolar

CGRO Cuestionario Respiratorio St. George

PAP Presión Arterial Pulmonar

Anexo 1: Protocolo para tomografía computarizada de alta resolución de pulmón

Decúbito supino

Modo de adquisición; secuencial

Fases: inspiración y espiración máxima

Espesor de corte: 1 mm

Intervalo: 10 mm

mAs: 200

kV: 120-140

Tiempo de rotación: 0.5 - 1seg. (por corte; 23 cortes aprox.)

Filtro: definido; 60; ventana de reconstrucción; pulmón

FOV: se debe de incluir todo el pulmón, desde lóbulos superiores hasta los inferiores

Matriz de reconstrucción; 512 x 512

Dosis aproximada: 3.36 mGy, en cada fase, 6.72 mGy en total. en ambas fases

Decúbito prono:

Modo de adquisición; secuencial

Fases: inspiración y espiración máxima

Espesor de corte: 1 mm

Intervalo: 10 mm

mAs: 200

kV: 120-140

Tiempo de rotación: 0.5 - 1seg. (por corte; 23 cortes aprox.)

Filtro: definido; 60; ventana de reconstrucción; pulmón

FOV: se debe de incluir todo el pulmón, desde lóbulos superiores hasta los inferiores

Matriz de reconstrucción; 512 x 512

Dosis aproximada: 3.36 mGy, en cada fase, 6.72 mGy en total. en ambas fases

Técnica para paciente "difícil" (insuficiencia respiratoria severa)

Modo de adquisición: Helicoidal (volumétrico)

Fase: Inspiración máxima; una sola inspiración

Espesor de corte: 3-5 mm

Intervalo: 3-5 mm

mAs: 200

kV: 120-140

Tiempo de rotación: 0.5 - 1seg.

Pitch: 1 (se utiliza intermedio para mayor calidad de imagen)

Reconstrucciones: 1 x 1 mm

Filtro: definido, 60; ventana de reconstrucción; pulmón

FOV: se debe de incluir todo el pulmón, desde lóbulos superiores hasta los inferiores

Matriz de reconstrucción; 512 x 512

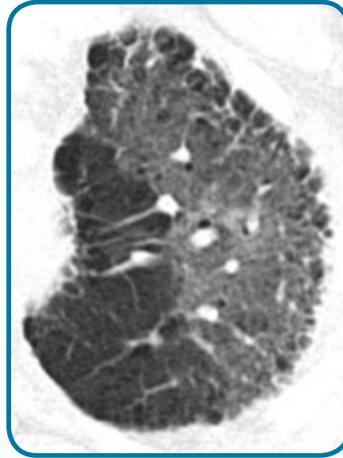
Dosis aproximada: 25.05 mGy

Duración de la exploración: 6.8 seg.



Anexo 2: Glosario de términos más comunes utilizados en el abordaje radiológico de la FPI

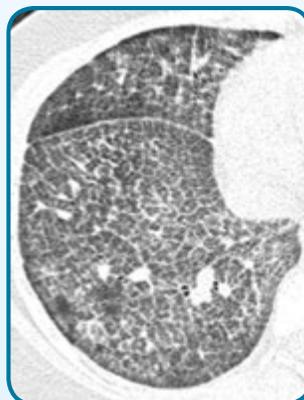
Vidrio deslustrado: Incremento en la atenuación del parénquima pulmonar a través del cual aún es posible observar el trayecto de las vías aéreas y los vasos pulmonares.



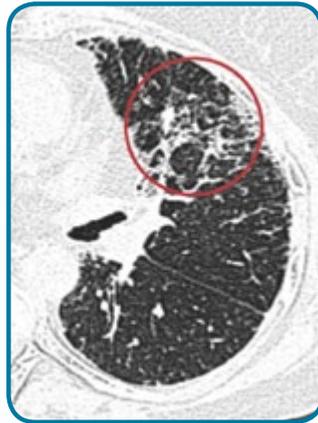
Engrosamiento septal interlobulillar: Se observa como líneas de 1 a 2 cm de longitud que se extienden perpendiculares a la pleura, separadas entre sí por 1 o 2 cm y que pueden formar imágenes poligonales.



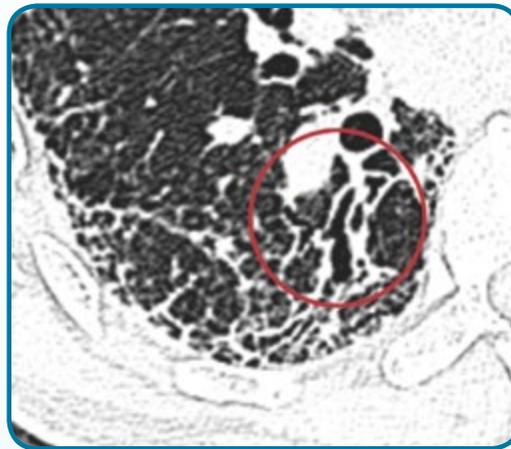
Patrón reticular: Caracterizado por innumerables opacidades lineales entrelazadas que semejan una malla o red.



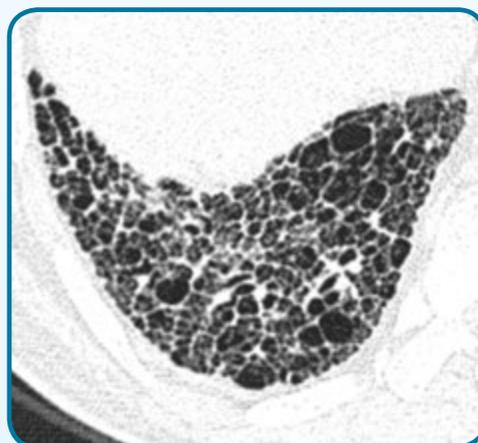
Distorsión de la arquitectura: Caracterizada por anomalías en el desplazamiento de los bronquios, los vasos, cisuras o septos causados por enfermedad pulmonar localizada o difusa.



Bronquiectasias por tracción: Dilatación bronquial irregular, causada por una fibrosis pulmonar retráctil.

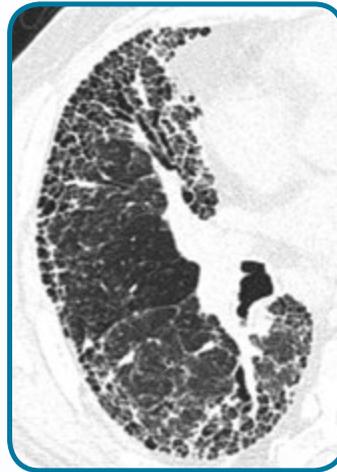


Patrón en panal: Agrupación de espacios aéreos de aspecto quístico de paredes bien definidas y de tamaño variable (...), usualmente de predominio subpleural y asociadas a otros hallazgos de fibrosis.





Afectación periférica o subpleural: se refiere a la afección del intersticio que muestra predominio en la localización subpleural.



- 1-Fundamentals of High-Resolution Lung CT; Common findings, common patterns, common diseases, and differential diagnosis; Brett M. Elicker; W. Richard Webb Lipincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2013.
- 2-Atlas of interstitial lung disease pathology; Pathology with high resolution CT correlations; Andrew Churg, Nestor L. Muller Lipincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2014.
- 3-Fleischner Society, glosario radiológico del tórax; Radiology: Vol. 246;3-March 2008

Este trabajo se logró con el apoyo de:





