

Fibrosis Pulmonar Idiopática

Idiopathic pulmonary fibrosis

María Venero-Cáceres¹, Edwin H. Herrera-Flores², Juan A. Salas-López³,
Félix K. Llanos-Tejada⁴, Carlos A. Saavedra-Leveau⁵.

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son desórdenes no neoplásicos que resultan en el daño del parénquima pulmonar con una variedad de patrones que van desde inflamación a fibrosis⁽¹⁾. La clasificación tradicional se enfoca primordialmente en las asociaciones conocidas subyacentes que incluyen: a) enfermedades del tejido conjuntivo (ETC); b) enfermedades granulomatosas; c) exposiciones ambientales; d) inducidas por drogas; e) entidades relacionadas a tabaquismo; f) y por supuesto, el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas; en este último grupo es donde se encuentra una de las patologías más comunes que es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)⁽²⁾.

Definición

La fibrosis pulmonar idiopática se define como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante progresiva crónica de causa desconocida, que se produce principalmente en los adultos mayores, limitada a los pulmones, que es irreversible y se asocia con el patrón histopatológico y/o radiológico de neumonía intersticial usual (NIU)⁽³⁾. La definición de la FPI requiere la exclusión de otras formas de neumonía intersticial, incluyendo otras neumonías intersticiales idiopáticas y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la exposición ambiental, fármacos o enfermedad sistémica.

Epidemiología

No hay estudios a gran escala de la incidencia o prevalencia de la FPI en los que se basen estimaciones oficiales. Las prevalencias estimadas varían de 14 a 43 casos por 100,000 en la población general. Mientras que la incidencia anual reportada de FPI varía entre 7 y 16 por cada 100.000 habitantes^(4,5).

De acuerdo a la normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la FPI, publicado por la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) en el año 2013, se

estima que en España la FPI puede estar afectando a unas 7500 personas⁽⁶⁾. En Latinoamérica (LA) no existen, hasta la fecha, datos epidemiológicos sobre esta entidad.

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 se incrementa la edad, sobre todo entre las décadas de 60 y 70 años.

Factores de riesgo

Aunque la fibrosis pulmonar idiopática es, por definición, una enfermedad de etiología desconocida, se han descrito una serie de factores de riesgo: sexo masculino, tabaquismo, las exposiciones ambientales a humos, químicos o gases, agentes microbianos (la mayoría de la investigación se ha centrado en el virus de Epstein-Barr (VEB) y la hepatitis C), reflujo gastroesofágico⁽⁷⁾. Mientras que el riesgo más elevado pero menos reportado es la presencia de antecedente familiar de fibrosis pulmonar, lo que lo incrementa nueve veces (OR 9.1 [IC95% 3.7-22.4])⁽⁸⁾.

Manifestaciones clínicas

La demora entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico final es muy variable y puede retardarse entre 6 y 24 meses.

La FPI se debe considerar en todos los pacientes adultos con disnea de esfuerzo crónica, por lo general asociada a tos, crepitanes bibasales inspiratorios (90%) e hipocratismo digital (50%)⁽⁶⁾.

Diagnóstico

Se debe realizar el diagnóstico de FPI siguiendo los criterios del consenso internacional del ATS/ ERS/JRS/ALAT

¹Profesor emérito. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Secretario técnico del Comité Directivo del Consejo Nacional de Residencia Médico. ²Médico Neumólogo. Coordinador del Comité de Tuberculosis, Sociedad Peruana de Neumología. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad Ricardo Palma. Hospital Nacional Dos de Mayo. ³Médico Neumólogo del Hospital Nacional Dos de Mayo. profesor contratado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ⁴Médico Neumólogo. Coordinadora del Comité de Fibrosis Pulmonar, Sociedad Peruana de Neumología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. ⁵Médico Neumólogo. Past Presidente Sociedad Peruana de Neumología. -Director Académico. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Magister en Salud Ocupacional y Ambiental Doctor en Medicina Facultad de Medicina San Fernando. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

del 2011-2015^(3,9) a) exclusión de otras causas conocidas de EPID, b) la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en tomografía computada de alta resolución de tórax (TCAR) sin la necesidad de corroboración histológica y c) la combinación específica del patrón tomográfico y morfológico en biopsia pulmonar quirúrgica⁽²⁾.

La FPI es una enfermedad de difícil diagnóstico y con frecuencia requiere la colaboración de un grupo de expertos en EPID: neumólogo, radiólogo y patólogo. Incrementado la certeza diagnóstica a través de una discusión multidisciplinaria.

Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) del tórax:

En la gran mayoría de los casos de FPI para realizar un diagnóstico definitivo es necesario encontrar la presencia de una imagen en “panal de abeja”, que es la presencia de varios espacios aéreos quísticos agrupados en una o más hileras, quistes de tamaño variable con un diámetro entre 2-20 mm, con pared gruesa bien definida y la cual comparten, este hallazgo representa el rasgo más específico o típico del patrón NIU y su presencia se reporta de 24 a 91% de los casos con FPI; la distribución del mismo es hacia las regiones basales y posteriores de los pulmones (Fig. 1. A, B).

Para realizar el diagnóstico de NIU en TCAR se deben de cumplir los siguientes criterios: a) lesiones de predominio basal y subpleural; b) opacidades de tipo reticular; c) imagen de “panal de abeja”, con o sin bronquiectasias por tracción y d) ausencia de características incompatible con NIU, así estos hallazgos tomográficos se consideran al día de hoy suficientes para establecer un diagnóstico de FPI solo cuando se han descartado otras causas de EPID^(3,10,11).

Pruebas de función pulmonar:

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 incluir espirometría, volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y Test de caminata de 6 minutos (TC6M) con oximetría de pulso.

La FPI muestra en forma característica un patrón restrictivo con disminución de la capacidad pulmonar total y volumen residual, la relación FEV1/FVC está usualmente normal o incrementada. Además existe compromiso de la transferencia de gases con disminución de la DLCO, así como normoxemia o hipoxemia de reposo que se exacerba con el ejercicio⁽¹²⁾.

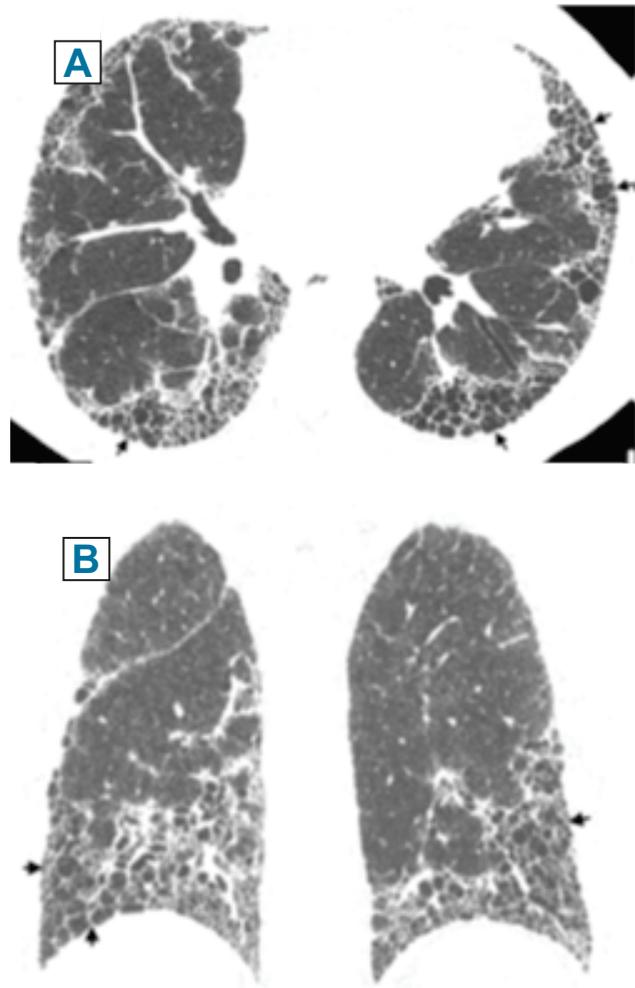


Figura 1. A, B. Patrón NIU, con panalización extensa: imágenes de TCAR axial y coronal que muestran compromiso predominantemente periférico y basal.

Tomado de 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. (3)

Lavado Broncoalveolar (LBA):

El recuento de células de LBA junto a la información clínica, imágenes tomográficas y otras características, proporciona información útil para la evaluación de pacientes con EPID⁽¹³⁾.

Muchos centros de referencia para EPID no recomiendan el uso del LBA en forma rutinaria para el diagnóstico de FPI, en México este método se utiliza con relativa frecuencia en las formas fibróticas de enfermedades inflamatorias que cursan con un patrón tomográfico y/o histológico similar a NIU, en especial por la alta frecuencia de formas crónicas de neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonitis por hipersensibilidad (NH), que son los diagnósticos diferenciales obligados antes de emitir el de FPI⁽²⁾.

Biopsia Pulmonar:

Para pacientes con EPID recientemente detectada de causa aparentemente desconocida quienes son clínicamente sospechosos de tener FPI y con patrón típico tomográfico de NIU, la guía práctica oficial ATS/ERS/JRS/ALAT no recomienda biopsia pulmonar transbronquial, criobiopsia y/o quirúrgica⁽¹⁴⁾.

Aspectos Histopatológicos:

Se emite un diagnóstico de patrón NIU por patología cuando se hallan los siguientes datos histológicos: a) marcada fibrosis y distorsión de la arquitectura, con o sin “panal de abeja” microscópico en una distribución predominantemente subpleural y paraseptal; b) fibrosis que muestra un involucro pulmonar en parches (heterogeneidad temporal y espacial); c) presencia de focos de fibroblastos subepiteliales; y d) ausencia de características que sugieran un diagnóstico alterno⁽¹⁴⁾.

Tratamiento

Farmacoterapia:

N-Acetilcisteína:

El estudio PANTHER ha demostrado mayor mortalidad e ingresos hospitalarios en pacientes que recibían triple terapia (N-acetilcisteína, glucocorticoides y azatioprina). En comparación con el placebo, N-acetilcisteína no ofreció ningún beneficio significativo con respecto a la preservación de la capacidad vital forzada en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con deterioro leve a moderado de la función pulmonar. No se recomienda su uso como monoterapia^(15,16).

Pirfenidona:

Es un fármaco que inhibe la proliferación fibroblástica y la síntesis de proteínas pro-fibrogénicas y citocinas. A dosis de 2403 mg/24h reduce la progresión de la enfermedad, y entelence la caída de la capacidad vital forzada (CVF). En marzo de 2011, fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de la FPI de leve-moderada intensidad, definida por FVC > 50% y DLCO > 30%⁽¹⁷⁾.

Nintedanib:

Es un potente inhibidor de la tirosina kinasa que actúa sobre los receptores de factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), plaquetario (PDGF) y fibroblástico (FGF). Los resultados de los ensayos clínicos han evidenciado que la administración de Nintedanib 150 mg/12h ocasiona una tendencia positiva a la reducción de la caída de la CVF y de las exacerbaciones de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

Monitoreo

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⁽¹⁹⁾.

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

Tratamiento de las complicaciones y comorbilidades

Exacerbación aguda:

Hasta la fecha, no se dispone de ningún ensayo aleatorizado específicamente diseñado para el tratamiento de las agudizaciones de FPI, así que las recomendaciones actuales se basan en los resultados de las pocas series publicadas⁽²⁰⁾.

El tratamiento más utilizado son los bolos de corticoides a dosis altas (metilprednisolona 500-1000 mg/día) durante 3 días, seguidos de dosis altas de prednisona (0,5 mg/Kg/día), que se disminuyen de forma paulatina, asociados o no a inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina⁽²¹⁾.

Hipertensión Pulmonar:

El Consenso ATS/ERS/JRS/ALAT del 2015 no sugiere un tratamiento específico para hipertensión pulmonar en vista de una pobre calidad de evidencia disponible⁽⁹⁾.

Reflujo Gastroesofágico:

Se sugiere que a todo paciente con FPI se indique tratamiento para enfermedad por reflujo (inhibidores de la bomba de protones, procinéticos, etc.)⁽⁹⁾.

Tratamiento no farmacológico

Oxigenoterapia domiciliar:

Ante la falta de datos concretos en pacientes con FPI, se recomienda administrar oxigenoterapia crónica domiciliar

ante la constatación de hipoxemia significativa en reposo ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$) o desaturación importante durante el ejercicio⁽⁶⁾.

Trasplante pulmonar:

Es el único tratamiento para la FPI en estadios evolucionados que ocasiona una importante mejoría funcional e incremento de la supervivencia a 1, 5 y 10 años del 74%, 45% y 22% respectivamente⁽⁶⁾.

Rehabilitación respiratoria:

Es segura en pacientes con EPID en términos de mejora de la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos y de calidad de vida relacionada con la salud. Estudios recientes con seguimiento a 6 meses muestran que los pacientes con FPI consiguen más beneficios duraderos de los programas de rehabilitación cuando la enfermedad es leve⁽⁶⁾.

Referencias bibliográficas

- American Thoracic Society, European Respiratory Society.** American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- Mejía M, Buendía-Roldán I, Mateos-Toledo H, Estrada A, Espinoza-Hernández M, Juárez Hernández F, et al.** Primer Consenso Mexicano sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Neumología y cirugía de tórax*. 2016;75(1):32-51.
- 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.
- Caminati A, Madotto F, Cesana G, Conti S, Harari S.** Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev* 2015;24(137):436-444.
- Ley B, Collard HR.** Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013;5:483-492.
- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al.** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol* 2013;49(8):343-353.
- American Thoracic Society Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS).** *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):646-664.
- García-Sancho MC, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, et al.** Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011;105 (12):1902-1907.
- Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al.** American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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(2):e3-e19.
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):488-493.
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al.** Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-153.
- Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.** Publicación Oficial de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Junio 2015.
- Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al.** American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(9):1004-1014.
- Raghu, G. et al.** Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2018;198:e44-e68.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ.** Prednisone, azathioprine and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968-1977.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G.** Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2093-2101.
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernadini S, et al.** ASCEND study group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-2092.
- Richeldi L, Du Bois R, Raghu G, et al.** INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-2082.
- Nathan SD, Shlobin OA, Weir N.** Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011;140:21-29.
- Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, et al.** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2017;53(5): 263-269.
- Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE.** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis.* 2015;7:499-519.

Citar como: Venero-Cáceres M. y cols. Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Diagnóstico(Lima)*.2019;58(4):186-189.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v58i4.174>

Correspondencia: María Venero-Cáceres **Correo electrónico:** maveca10@hotmail.com