

Guías chilenas de fibrosis pulmonar idiopática, 2019

Chilean clinical practice guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis, 2019

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) fibrosante progresiva y finalmente fatal de causa desconocida¹. Es una de las EPI más comunes, grupo que también incluye a la neumonitis por hipersensibilidad (NHS) y a las EPI asociadas a las enfermedades del tejido conectivo (EPI-ETC), entre otras.

Aunque el curso es variable, su progresión se caracteriza por el deterioro de la función pulmonar, de la disnea, de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida. Las hospitalizaciones son comunes en pacientes con FPI, con tasas de mortalidad altas.

Publicaciones sobre pacientes chilenos con FPI nos muestran que la enfermedad se ve principalmente en hombres, la mayoría sobre 60 años, recurriendo a confirmación con biopsia pulmonar quirúrgica en 18% de los casos². La mediana de supervivencia de una cohorte chilena del Instituto Nacional del Tórax de 142 pacientes con FPI confirmados con biopsia fue de 80 meses (RIQ 35-117)³.

La tasa de mortalidad por FPI en Chile ha ido aumentando progresivamente desde 18,5 x 100.000 en 2002 a 24,6 x 100.000 el año 2015, con diferencias regionales significativas como la tasa muy elevada que se observa en la XV región (Arica-Parinacota)⁴.

¿Está aumentando la incidencia de la FPI en el mundo?

A simple vista pareciera que sí. Basta considerar en nuestros hospitales el número de pacientes ingresados por exacerbaciones o por necesidad de procedimientos en estos días, con los que veíamos hace algunos años atrás, o bien el número de pacientes ambulatorios que controlamos, para afirmarlo. Sin embargo, esto pudiera tener otras explicaciones, siendo tal vez la más importante, la mejoría en los medios diagnósticos y el mejor conocimiento de la enfermedad de los neumólogos en los últimos años. Hay, sin embargo, estudios en el Reino Unido⁵ y en los Estados Unidos⁶ que lo demuestran.

Lo que si es claro es que la incidencia de la enfermedad aumenta dramáticamente con la edad y en cada decenio la prevalencia y la incidencia de la enfermedad crece.

¿Por qué se produce la enfermedad?

En los últimos años ha habido un aumento vertiginoso de las publicaciones sobre FPI en todos sus aspectos. Se conoce que hay claras alteraciones genéticas que condicionan su aparición, y/o sus exacerbaciones⁷ cuando ciertos promotores actúan⁸. Esto ocurre especialmente en el envejecimiento normal donde se producen cambios moleculares que condicionan su aparición⁹. Básicamente se trata de una alteración del mecanismo de reparación de la membrana basal alveolar sometida a múltiples y repetidas microlesiones. Se produciría un fenómeno por el cual varias células pulmonares desarrollan conductas aberrantes llevando al desarrollo y la manutención del proceso fibrótico¹⁰.

Durante más de 20 años se utilizó en el mundo un tratamiento equivocado que sólo recientemente se demostró que, más que inútil, fue perjudicial, lo cual es dramático considerando el ominoso pronóstico de la enfermedad¹¹. Lo aleccionador fue que todo ese error se derivó de una concepción equivocada del mecanismo de producción pues consideraba la fibrosis pulmonar como secundaria a un proceso inflamatorio y eso demoró décadas en investigación y trabajo para demostrar al fin que no era así¹².

Recién en 2005 y 2009 los autores japoneses primero^{13,14} y posteriormente grandes ensayos multinacionales, dieron la gran noticia: contábamos con medicamentos que, cumpliendo todas las condiciones que exige la evidencia en medicina, eran eficaces en cambiar el curso de la enfermedad enlenteciendo el avance de la misma y permitiendo ganar años de vida a una mayoría importante de pacientes. Lo

más notable es que casi simultáneamente aparecieron la Pirfenidona^{15,16} y el Nintedanib¹⁷, dos antifibróticos diferentes, ambos eficaces, y se ha abierto una gama de nuevas moléculas que se están probando y seguramente en los próximos años dispondremos de nuevas drogas útiles¹⁸.

Lamentablemente los pacientes con FPI sufren un desamparo especial en Chile debido a que la enfermedad no está cubierta por ninguna ley de salud extraordinaria (AUGE o Ricarte Soto) y el costo de estos medicamentos le impide a la gran mayoría de los pacientes adquirirlos. Pensamos que esto debe cambiar ya que es dramático no poder ofrecer a nuestros pacientes un medicamento útil y no contar con otra alternativa de terapia eficaz. Agrava esta realidad el hecho demostrado que muchos pacientes son enviados tardíamente al especialista y que aún en manos de éstos, el diagnóstico demora varios meses en establecerse y está claro que tiene fundamental importancia el inicio precoz de tratamiento para la mayor supervivencia de los pacientes^{19,20}.

La presente guía chilena de manejo de esta enfermedad, en la cual han colaborado un importante número de neumólogos chilenos, es un primer paso y el segundo es conseguir la posibilidad que estos nuevos medicamentos puedan ser accesibles precozmente para los pacientes portadores de esta terrible y fatal enfermedad.

Dr. Álvaro Undurraga P.¹

¹Profesor Adjunto Universidad de Chile
Instituto Nacional del Tórax. Clínica Las Condes
Email: alvaroundurragap@yahoo.com

Bibliografía

- 1.- RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS JL, RICHELDI L, RYERSON CJ, LEDERER DJ, 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.
- 2.- UNDURRAGA A, MONTECINOS L, FLORENZANO M, RODRÍGUEZ JC, SALINAS M, REYES M, et al. Primer registro nacional de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en Chile. Caracterización epidemiológica de 700 pacientes reclutados. Rev Chil Enf Respir 2017; 33: S 47-S 70.
- 3.- SALINAS M, FLORENZANO M, SABBAGH E, MENESES M, FERNÁNDEZ C, JALILIE A, et al. Supervivencia de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática diagnosticados por biopsia quirúrgica de pulmón: experiencia del Instituto Nacional del Tórax. Rev Med Chile 2014; 142: 9-15.
- 4.- MENDOZA L, CAVADA G, MATUS P, VALDÉS N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Mortality Trends in Chile. En: Poster presentado en European Respiratory Society International Congress; 2019.
- 5.- NAVARATNAM V, FLEMING KM, WEST J, SMITH CJ, JENKINS RG, FOGARTY A, et al. The rising incidence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in UK. Thorax 2011; 66: 462-7.
- 6.- 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.
- 7.- SELMAN M, PARDO A, BARRERA L, ESTRADA A, WATSON SR, WILSON K, et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 188-98.
- 8.- MARTÍNEZ FJ. Idiopathic Interstitial Pneumonias. Usual interstitial pneumonia *versus* nonspecific interstitial pneumonia. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 81-95.
- 9.- SELMAN M, LÓPEZ OTIN C, PARDO A. Age-driven developmental drift in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis Eur Respir J 2016; 48: 538-52.
- 10.- SGALLA G, IOVENE B, CALVELLO M, ORI M, VARONE F, RICHELDI L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. Respir Res 2018; 19: 32.
- 11.- RAGHU G, ANSTROM KJ, KING TE JR, LASKY JA, MARTÍNEZ FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012; 366: 1968-77.
- 12.- SELMAN M, KING TE, PARDO A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 2001; 134: 136-51.
- 13.- AZUMA A, NUKIWA T, TSUBOI E, SUGA M, ABE S, NAKATA K, et al. Double-blind placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1040-7.
- 14.- TANIGUCHI H, EBINA M, KONDOCH Y, OGURA

- T, AZUMA A, SUGA M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
- 15.- NOBLE PW, ALBERA C, BRADFORD WZ, COSTABEL U, GLASSBERG MK, KARDATSKIE D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1790-9.
- 16.- KING TE, Jr, BRADFORD WZ, CASTRO-BERNARDINI S, FAGAN EA, GLASPOLE I, GLASSBERG MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.
- 17.- RICHELDI L, DU BOIS RM, RAGHU M, AZUMA A, BROWN KK, COSTABEL U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
- 18.- SOMOGYI S, CHAUDHURI N, TORRISI SE, KAHN N, MÜLLER V, KREUTER M, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev* 2019; 28:190021 DOI: 10.1183/16000617.0021-2019.
- 19.- LAMAS DJ, KAWUT SM, BAGIELLA E, PHILLIP N, ARCASOY SM, LEDERER DJ. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 842-7.
- 20.- MAHER TM, STREK ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res* 2019; 20: 205.

1. Historia y metodología de las primeras guías chilenas de fibrosis pulmonar idiopática 2019

MATÍAS FLORENZANO V.* y FRANCISCA RODRÍGUEZ C.**

1. History and methodology of the first Chilean idiopathic pulmonary fibrosis guidelines, 2019

Since 2017, the members of the Commission of Diffuse Interstitial Lung Diseases of the Chilean Society of Respiratory Diseases have worked in the development of the first guidelines of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in the country, an obvious need to encourage early and adequate diagnosis of the disease and establish a basis for possible incorporation of IPF patients care into special health insurance coverage. Five evidence review questions were prepared and the remainder were worked out in context question format. A group of methodologists graduated the evidence following the GRADE methodology.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Lung disease, interstitial; Chile; Insurance Coverage.

Resumen

Desde 2017 los miembros de la Comisión de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias hemos trabajado en la elaboración de las primeras guías de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) del país, necesidad evidente para fomentar el diagnóstico precoz y adecuado de la enfermedad y establecer una base para posible incorporación de su cuidado en cobertura de seguros de salud especiales. Se elaboraron 5 preguntas de revisión de evidencia y el resto se trabajó en formato de preguntas de contexto. Un grupo de metodólogos graduaron la evidencia siguiendo la metodología GRADE.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Enfermedad pulmonar, intersticial; Chile; Cobertura de seguros.

Breve historia de la elaboración de las Guías

En la reunión de la Comisión de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) del Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias (SER) de fines de 2016 nos propusimos elaborar la primera guía de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) en Chile. La elaboración de la guía fue realizada a través de un proceso de revisión sistemática de la evidencia y evaluación de la certeza de la evidencia con metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) para 5 preguntas priorizadas por un panel de expertos y una serie de preguntas de contexto que fueron redactadas en grupos formados entre los miembros de la co-

misión en ese momento. Conformamos un grupo de neumólogos (Drs. Miguel Aguayo, Claudia Azócar, Catalina Briceño, Hernán Cabello, Javier Cerda, René Faba, Matías Florenzano, Valeska Glasinovic, Joel Melo, Georgina Miranda, Arturo Morales, Claudia Pino, Felipe Reyes, Mirtha Reyes, Juan Carlos Rodríguez, Mauricio Salinas, Claudia Sepúlveda, Mauricio Tapia, Ricardo Tobar, Álvaro Undurraga, Hugo Valenzuela, Manuel Vargas y José Luis Velásquez), radiólogos (Drs. Juan Carlos Díaz, Tamara Palavecino y Gonzalo Pereira), anatómo-patólogos (Drs. Cristina Fernández y Manuel Meneses), reumatólogos (Drs. Omar Valenzuela y Verónica Wolff) y kinesiólogas (Daniela Maturana y Daniela Díaz) de diferentes regiones de Chile, con dedicación especial

* Instituto Nacional del Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

** Facultad de Medicina y Ciencias, Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.

al cuidado de pacientes con FPI. Durante el año 2019 la SER financió el contrato de una periodista científica (Sra. Fabiola Romo) que revisó y editó todo el documento para darle una lógica de continuidad. Durante septiembre de 2019 se envió todo el material trabajado a los integrantes de la comisión para una última revisión y actualización. Las instrucciones originales fue redactar capítulos de 2 a 3 páginas, lo que fue respetado por la mayoría de los autores, excepto algunos que resultaron más largos ya sea por fusión o por temas de especial interés formativo entre los neumólogos (por ej. radiología y reumatología).

Propósito de las Guías Chilenas de FPI y población objetivo

El propósito de esta guía es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del diagnóstico y tratamiento de pacientes con FPI. Se elaboraron recomendaciones terapéuticas basada en metodología GRADE con la evidencia disponible hasta fines del año 2017 y complementado con revisiones de literatura, para cada capítulo, con evidencia disponible al año 2019. Su lector objetivo corresponde a todos los profesionales de la salud y su población objetivo corresponde a personas portadoras de FPI.

Formulación de preguntas y selección de desenlaces

El panel de metodólogos elaboró y graduó las recomendaciones, siguiendo la metodología GRADE de acuerdo a los estándares propuestos por *The Institute of Medicine & The Guidelines International Network*, de las siguientes 5 preguntas relacionadas con tratamiento de pacientes con FPI:

1. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática ¿Se debería utilizar pirfenidona en comparación a tratamiento sintomático?
2. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática ¿Se debería utilizar nintedanib en comparación a tratamiento sintomático?
3. ¿Se debería realizar tratamiento del Reflujo Gastro-Esofágico en comparación a no hacer nada para el tratamiento de la FPI?
4. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que presenten hipoxemia o hipertensión pulmonar, ¿se debería utilizar oxígeno en vez de mantenerlos respirando aire ambiental?
5. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, ¿debería usarse rehabilitación pulmonar vs manejo convencional sin rehabilitación?

Para estimar el efecto de cada intervención, se identificaron revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados. Además, se realizó una búsqueda de estudios realizados con población chilena. Para cada una de las preguntas, el panel determinó la dirección y fuerza de la recomendación mediante una tabla de la Evidencia a la Decisión. Para las preguntas de contexto nos dividimos en diferentes grupos de trabajo para su redacción durante el año 2017 y 2018.

Para cada pregunta se definieron explícitamente la población de interés, la intervención y la comparación. Para cada una de las preguntas se seleccionaron los desenlaces de interés siguiendo un proceso estandarizado: primero, el panel identificó todos los posibles desenlaces atingentes, para luego evaluar su importancia relativa para la decisión. Con el fin de seguir una lógica narrativa en las Guías las preguntas de revisión de evidencia se han insertado en los respectivos capítulos de contexto de terapia.

Revisión de la evidencia respecto de los efectos de las intervenciones

Para estimar el efecto relativo de cada intervención, primero se identificó revisiones sistemáticas pertinentes mediante una búsqueda en la biblioteca de la Colaboración Cochrane, EMBASE y MEDLINE (noviembre de 2017, estrategia en Anexo 1, apéndice 1). Las revisiones sistemáticas relevantes para cada pregunta fueron seleccionadas por 2 revisores en forma independiente, mediante la herramienta *Collaborator* de Epistemonikos. En los casos en que no se identificó una revisión sistemática relevante, o se juzgó que la revisión podía estar desactualizada (fecha de búsqueda anterior a 2 años), se realizó una búsqueda de estudios primarios con estrategias de búsquedas específicas (Anexo 1, apéndice 1). En este caso, los estudios potencialmente relevantes también fueron seleccionadas por dos revisores en forma independiente mediante la herramienta *Collaborator*.

Cuando no se identificó ningún estudio randomizado no contenido en las revisiones sistemáticas, se utilizó los resultados del meta-análisis original sin cambios. Cuando se identificó uno o más estudios randomizados no contenidos en una revisión sistemática, se actualizó el meta-análisis usando el programa *RevMan 5.3* (Version 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) mediante el método de Mantel-Haenszel y el modelo de efectos aleatorios.

Tabla 1. Interpretación de recomendaciones fuertes y condicionales

	Recomendación fuerte	Recomendación condicional
Pacientes	Todos o casi todos los individuos adecuadamente informados elegirían la intervención propuesta	La mayoría de los individuos adecuadamente informados elegirían la intervención propuesta. Sin embargo, una proporción importante podría decidir lo contrario
Clínicos	Todos o casi todos los individuos debieran recibir la intervención propuesta. Las decisiones de ayuda suelen ser de escasa utilidad en este contexto. El foco del clínico debiera estar en superar las barreras para la implementación de la intervención propuesta	Es importante reconocer que elecciones diferentes pueden ser apropiadas para individuos distintos. El foco del clínico debiera estar en ayudar a cada paciente a tomar decisiones concordantes con sus valores y preferencias. Las decisiones de ayuda suelen ser muy útiles en este contexto
Políticas de Salud	La recomendación puede ser adoptada como política de salud en todos o casi todos los casos. Este tipo de recomendaciones son un buen sustrato para elaborar medidas de desempeño	La elaboración de una política de salud requeriría de un debate extenso con los distintos actores relevantes

Para cada desenlace seleccionado, se evaluó la certeza en la evidencia siguiendo la metodología GRADE. Dos investigadores juzgaron el riesgo de sesgo del conjunto de evidencia, la inconsistencia entre los resultados de los estudios individuales, la precisión de los estimadores combinados en el meta-análisis, la aplicabilidad de la evidencia encontrada a la pregunta y la probabilidad de sesgo de publicación. En el caso de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas se aceptó el juicio de riesgo de sesgo para los estudios individuales de los autores de la revisión. Para los estudios no incluidos en revisiones sistemáticas, se evaluó el riesgo de sesgo a nivel de cada desenlace.

Finalmente, los efectos relativos y absolutos de las intervenciones, así como la evaluación de la certeza de la evidencia se presentaron al panel en una tabla de resumen de evidencia.

Revisión de la evidencia respecto de los valores y preferencias

Para identificar estudios describiendo la importancia relativa de los distintos desenlaces seleccionados, así como de la valoración que los pacientes dan a las distintas intervenciones en nuestro país, se condujo una búsqueda en MEDLINE de estudios observacionales realizados en Chile (Anexo 1, apéndice 1).

Determinación de la dirección y fuerza de la recomendación

Para cada una de las preguntas, el panel determinó en consenso la dirección y fuerza de la re-

comendación siguiendo la metodología GRADE. Para ello se elaboró una tabla de la Evidencia a la Decisión utilizando el programa *GRADE pro Guideline Development Tool* (McMaster GRADE Center, Hamilton, Ontario, Canada, 2016). Cada tabla resume la evidencia disponible respecto de los efectos de la intervención, la certeza en la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, así como información respecto a la accesibilidad, aceptabilidad e impacto en la equidad de cada intervención. El panel decidió no incluir evidencia de costos en la determinación de la dirección y fuerza de la recomendación.

Cómo utilizar esta guía

Las recomendaciones fueron clasificadas como “fuerte” o “condicional”. La Tabla 1 muestra la interpretación correcta de los distintos grados de recomendación.

Agradecimientos

A los Drs. Felipe Reyes, Alvaro Undurraga, Manuel Oyarzún, Hugo Valenzuela, José Luis Velásquez, Mauricio Salinas y Rafael Silva por el especial tiempo dedicado a la edición y revisión de las primeras Guías de Fibrosis Pulmonar en Chile.

Asesores metodológicos: Drs. María Francisca Rodríguez, Universidad de San Sebastián e Ignacio Neumann B., PhD, PUC.

Financiamiento: Los recursos económicos requeridos para la elaboración de esta guía fueron canalizados a través de la Sociedad Chilena de

Enfermedades Respiratorias, entidad que brindó además el patrocinio para esta iniciativa.

Bibliografía

- 1.- GUYATT G, OXMAN AD, AKL EA, KUNZ R, VIST G, BROZEK J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J clinical epidemiol 2011; 64: 383-94.
- 2.- BALSHEM H, HELFAND M, SCHUNEMANN HJ, OXMAN AD, KUNZ R, BROZEK J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J clinical epidemiol 2011; 64: 401-6.
- 3.- HIGGINS JP. Assessing the risk of bias in included studies. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.0.1. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2008.

Correspondencia a:
Dr. Matías Florenzano V.
Email: mflorenzano@gmail.com

2. Definición, patogenia y factores de riesgo de la fibrosis pulmonar idiopática

FELIPE REYES C.*

2. Definition, pathogenesis and risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of idiopathic interstitial pneumonia, of chronic and progressive fibrosing type, with radiological and / or histological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP). Its pathogenesis is complex, the most accepted model currently is based on the fact that the alveolar epithelial cells, aberrantly activated, lead to the proliferation of fibroblasts and their differentiation to myofibroblasts that deposit extracellular matrix and irreversibly destroy the pulmonary architecture. There is no clear initial trigger that explains the activation and subsequent maintenance of the fibrosis mechanism. The transforming growth factor beta (TGF- β), released by the alveolar epithelial cells, has been implicated as one of the main drivers of the induction and proliferation of altered fibroblasts that persists long after the initial stimulation, which would largely explain progressive and chronic clinical behavior.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Myofibroblasts; Alveolar Epithelial Cells, Extracellular Matrix; Transforming Growth Factor beta.

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial idiopática, de tipo fibrosante crónica y progresiva, con patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (NIU). Su patogenia es compleja, el modelo más aceptado actualmente es basado en las células epiteliales alveolares, aberrantemente activadas que conducen a la proliferación de fibroblastos y su diferenciación a miofibroblastos que depositan matriz extracelular y destruyen irreversiblemente la arquitectura pulmonar. No existe un claro factor inicial que explique la activación y posterior mantención del mecanismo de la fibrosis. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) liberado por las células epiteliales alveolares se ha implicado como uno de los principales conductores de la inducción y proliferación de fibroblastos alterados que persiste mucho tiempo después de la estimulación inicial, lo que explicaría en gran parte el comportamiento clínico progresivo y crónico.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática, Miofibroblastos; Células Epiteliales Alveolares, Matriz Extracelular; Factor de Crecimiento Transformante beta.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial idiopática, de tipo fibrosante crónica y progresiva, con patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (NIU)¹. Su patogenia es compleja: inicialmente, basada en modelos animales, se presumió un origen inflamatorio que posteriormente daría paso al desarrollo de una respuesta fibrótica. Sin embargo, el modelo más aceptado ac-

tualmente es basado en que las células epiteliales alveolares, aberrantemente activadas, conducen a la proliferación de fibroblastos y su diferenciación a miofibroblastos que depositan cantidades excesivas de matriz extracelular y destruyen irreversiblemente la arquitectura pulmonar. Si bien las microlesiones recurrentes en la pared alveolar y las vías aéreas distales parecen ser necesarias para la activación del epitelio y la transforma-

* Coordinador Comisión de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas, SER Chile. Hospital Clínico Universidad de Chile. Instructor Universidad de Chile. Santiago, Chile.

ción de la transición epitelio-mesénquima, no se han identificado factores extrínsecos claramente causales. El tabaquismo, la infección viral, los contaminantes ambientales, la aspiración crónica y la predisposición genética, han sido implicados como posibles gatillantes contribuyentes.

La progresión es la característica distintiva de la FPI. Es posible que la lesión inicial del epitelio y la liberación de citoquinas provoquen efectos duraderos en los fibroblastos. En modelos experimentales, la liberación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) por las células epiteliales alveolares conduce a la inducción y proliferación de fibroblastos alterados que persiste mucho tiempo después de la estimulación inicial² (Figura 1).

Algunos investigadores proponen eliminar el término “idiopática” de su definición, debido a avances sustanciales en los mecanismos genéticos, ambientales, celulares y moleculares involucrados en su desarrollo. Algunas de las definiciones alternativas propuestas son: fibrosis pulmonar (FP) activada por epitelio y clasificaciones nuevas basadas en criterios clínico-etiológicos (FP comandada por disfunción de células epiteliales;

FP comandada por disfunción de células inflamatorias; FP ocupacionales o inducidas por drogas (asbestosis, silicosis, medicamentos, FP debida a tabaquismo)⁴. Esta postura contrasta con otra vertiente, que propone agrupar las enfermedades fibrosantes progresivas (FPI, neumonitis por hipersensibilidad crónica, NIU secundaria a artritis reumatoide, etc), ya que comparten evoluciones, pronósticos y, eventualmente, tratamientos similares^{5,6}.

La causa de la FPI es desconocida. Sin embargo, se han descrito exposiciones ambientales y ocupacionales que podrían estar asociadas a su patogénesis, como factores de riesgo: la FPI es más común en exfumadores o fumadores activos⁷, también se han descrito como factores de riesgo la exposición a corte o pulido de piedra, a polvo de metal y madera, acero, latón o plomo⁸; la inhalación química, los solventes orgánicos y la residencia en áreas agrícolas o urbanas contaminadas⁹.

Un meta-análisis de 6 estudios caso-control encontró 6 exposiciones asociadas a FPI: tabaquismo, actividades agrícolas, ganadería, polvo de madera, polvo de metal y de piedra/arena¹⁰.

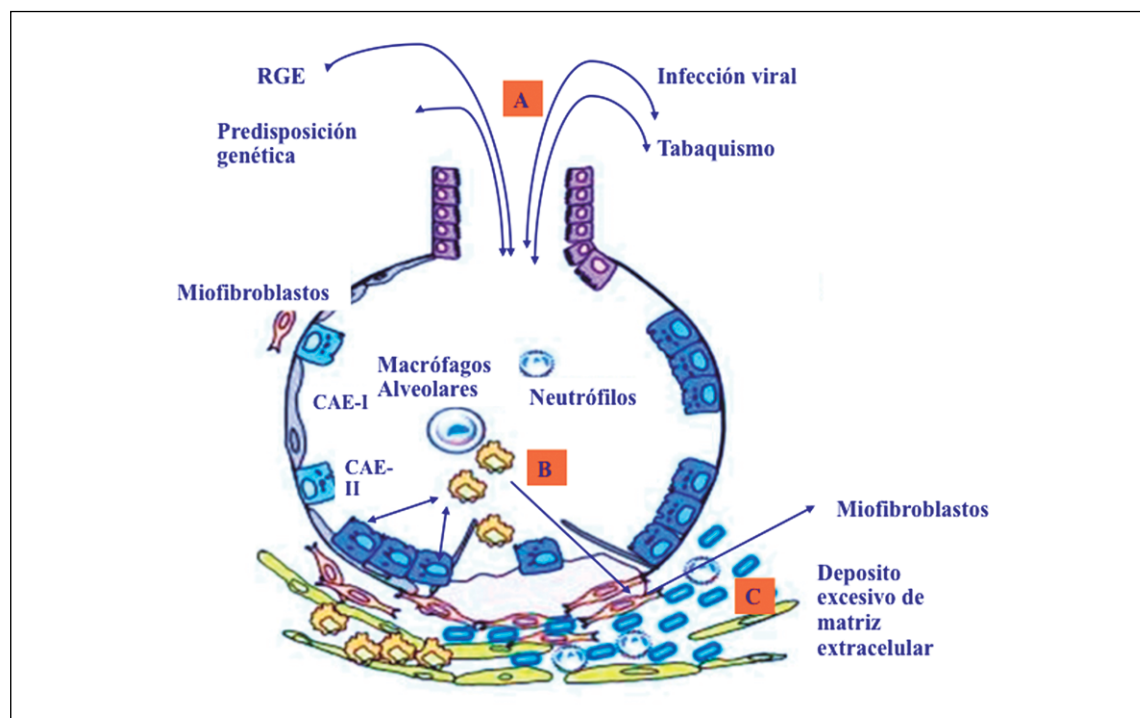


Figura 1. Patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática (Adaptado de Wuyts WA et al³). **A.** Daño: diferentes estímulos ambientales, reflujo gastro-esofágico, contaminación, tabaco, infecciones y susceptibilidad genética conducen a daño epitelial y endotelial. **B.** Interacción epitelio-fibroblasto: proceso de reparación caracterizado por una re-epitelización anormal, citoquinas inflamatorias, transformación epitelio-mesénquima y abundancia de miofibroblastos con formación de matriz de colágeno. **C.** Reparación aberrante y fibrosis: Formación excesiva de la matriz extracelular que conduce a la distorsión de la arquitectura pulmonar. RGE: Reflujo Gastro-Esofágico; CAE-I: Célula Alveolar Epitelial tipo I; CAE-II: Célula Alveolar Epitelial tipo II.

Igualmente, la aspiración crónica secundaria a reflujo gastroesofágico (RGE) podría ser una causa (o factor contribuyente) de FPI. Sin embargo, no está claro si la alta prevalencia de RGE en pacientes con FPI está patológicamente relacionada con el desarrollo, progresión o exacerbación de la enfermedad en el tiempo. Además, no hay certeza de que el tratamiento antiácido sea efectivo para FPI, independiente de la presencia de RGE subyacente¹¹.

Bibliografía

- 1.- RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS JL, RICHELDI L, RYERSON CJ, LEDERER DJ, 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.
- 2.- KHALIL N, XU YD, O'CONNOR R, DURONIO V. Proliferation of pulmonary interstitial fibroblasts is mediated by transforming growth factor-beta1-induced release of extracellular fibroblast growth factor-2 and phosphorylation of p38 MAPK and JNK. *J Biol Chem* 2005; 280: 43000-9.
- 3.- WUYTS WA, AGOSTINI C, ANTONIOU KM, BOUROS D, CHAMBERS RC, COTTIN V, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J* 2013; 41: 1207-18.
- 4.- WOLTERS WJ, BALCKWELL TS, EICKELBERG O, LOYD JE, KAMINSKI N, JENKINS G, et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018; 6: 154-60.
- 5.- WELLS AU, BROWN KK, FLAHERTY KR, KOLB M, THANNICKAL VJ; IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800692.
- 6.- FLAHERTY K, WELLS AU, COTTIN V, DEVARAJ A, WALSH SLF, INOUE Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Eng J Med* 2019; 381: 1718-27.
- 7.- BAUMGARTNER KB, SAMET JM, STIDLEY CA, COLBY TV, WALDRON JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-8.
- 8.- HUBBARD R, LEWIS S, RICHARDS K, JOHNSTON I, BRITTON J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284-9.
- 9.- MANNINO DM, ETZEL RA, PARRISH RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1548-52.
- 10.- TASKAR VS, COULTAS DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293-8.
- 11.- JOHANNSON KA, STRÂMBU I, RAVAGLIA C, GRUTTERS JC, VALENZUELA C, MOGULKOC N, et al. Antacid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: more questions than answers? *Lancet Respir Med* 2017; 5: 591-8.

3. ¿Cómo se sospecha una fibrosis pulmonar idiopática en la atención primaria de salud?

RENÉ FABA B.*, RICARDO TOBAR H.** , VALESKA GLASINOVIC B.*** y JAVIER CERDA C.****

How is idiopathic pulmonary fibrosis suspected in primary health care?

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a lung disease of nonspecific symptomatology. Progressive chronic cough and dyspnea in older smokers or ex-smokers are the most frequent symptoms and clinical features. Therefore, it is usual for the diagnosis to be late. Primary care constitutes the patient's first contact with the health system. Therefore, it is necessary to deliver all possible information to physicians, nurses and physical therapists who care for adults with respiratory problems, since IPF will only be diagnosed if FPI is considered.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Cough; Dyspnea; Primary Care Health.

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar de sintomatología inespecífica. La tos crónica y disnea progresivas en adultos mayores fumadores o exfumadores son los síntomas y características clínicas más frecuentes. Por lo tanto, es usual que el diagnóstico sea tardío. La atención primaria constituye el primer contacto del paciente con el sistema de salud. Por esto es necesaria la entrega de toda la información posible a los médicos, enfermeras y kinesiólogos que atienden adultos con problemas respiratorios, ya que sólo se diagnosticará FPI si se piensa en FPI.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; tos; disnea; cuidados de atención primaria.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar de sintomatología inespecífica, que se manifiesta fundamentalmente mediante tos crónica y disnea progresiva, afecta principalmente a pacientes sobre los 60 años. Por lo tanto, es frecuente que el diagnóstico sea tardío, ya que se confunde con múltiples patologías con síntomas semejantes y de mayor prevalencia.

La atención primaria constituye el primer contacto del paciente con el sistema de salud. Por eso, es necesaria la entrega de toda la información posible a los médicos, enfermeras y kinesiólogos que atienden adultos con problemas respiratorios subagudos y crónicos, ya que solo se diagnosticará FPI si se piensa en FPI. En la práctica, suelen estudiarse y tratarse a los pacientes con FPI como personas con insuficiencia cardíaca,

asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esto se traduce en un retraso en el diagnóstico y derivación a atención especializada en una media de 1,5 a 2 años^{1,2}.

La sospecha de que un paciente pueda estar cursando una FPI debe surgir de las siguientes condiciones en historia, examen físico, espirometría o radiografía de tórax³:

- Típicamente en adultos de más 60 años, aunque la sospecha debe iniciarse desde los 40 años.
- Tos seca por más de 8 semanas, en general, refractaria a tratamientos habituales.
- Disnea de esfuerzo persistente y progresiva en los últimos 3 meses, sin otra explicación evidente.
- Neumonías recurrentes en el adulto mayor.

* Clínica Indisa. Santiago, Chile.

** Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

*** Clínica Indisa. Red Salud Vitacura. Santiago, Chile.

**** Hospital Dipreca. Santiago, Chile.

- Antecedentes familiares de fibrosis pulmonar.
- Crepitaciones secas inspiratorias, basales bilaterales tipo “velcro” que persisten después de varias respiraciones profundas y que no se modifican con la tos.
- Hipocratismo digital.
- Caída significativa (más de 4 puntos) de la saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso frente a un esfuerzo físico realizado en propio consultorio (mini-caminata).
- Espirometría con limitación ventilatoria restrictiva (aunque puede ser normal).
- Patrón de enfermedad pulmonar intersticial en radiografía o tomografía de tórax.

Todos los pacientes bajo sospecha de una enfermedad pulmonar intersticial difusa deben ser derivados a los Consultorios Adosados de Especialidades (CAE) de hospitales Tipo I y 2

(alta complejidad) para establecer el diagnóstico, según los protocolos definidos.

Bibliografía

- 1.- PUROKIVI M, HODGSON U, MYLLÄRNIEMI M, SALOMAA ER, KAARTEENAHONEN R. Are physicians in primary health care able to recognize pulmonary fibrosis? *Eur Clin Respir J* 2017; 4: 1290339. DOI: 10.1080/20018525.2017.1290339.
- 2.- MOLINA J, TRIGUEROS JA, QUINTANO JA, MASCARÓS E, XAUBET A, ANCOCHEA J. Fibrosis pulmonar idiopática: un reto para la atención primaria. *Semergen* 2014; 40: 134-42.
- 3.- ZIBRAK JD, PRICE D. Interstitial lung disease: raising the index of suspicion in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014; 24: 14054. doi: 10.1038/nppcr.2014.54.

4. Diagnóstico diferencial de la fibrosis pulmonar idiopática

GEORGINA MIRANDA S.* y MAURICIO SALINAS F.**

4. Differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

For the accurate diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the presence of a definitive tomographic pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) is of vital importance, in an appropriate clinical context. Targeted interrogation, the use of valid questionnaires, an acute rheumatologic evaluation and complementary examinations are important to rule out secondary causes such as hypersensitivity pneumonitis (HP), connective tissue diseases (CTD), drug toxicity and some pneumoconiosis that can mimic the radiological pattern and often hinder a clear diagnosis of IPF.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Alveolitis, Extrinsic Allergic; Pneumoconiosis; Connective Tissue Diseases; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Surveys and Questionnaires.

Resumen

Para el diagnóstico certero de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es de vital importancia la presencia de un patrón tomográfico definitivo de neumonía intersticial usual (NIU), en un contexto clínico adecuado. El interrogatorio dirigido, el uso de cuestionarios validados, una evaluación reumatológica acuciosa y exámenes complementarios son importantes para descartar causas secundarias de fibrosis pulmonar como neumonitis por hipersensibilidad (NHS), enfermedades del tejido conectivo (ETC), toxicidad por drogas y algunas neumoconiosis que pueden imitar el patrón radiológico y muchas veces dificultar un diagnóstico adecuado de FPI.

Palabras clave: Fibrosis Pulmonar Idiopática; Alveolitis Alérgica Extrínseca; Neumoconiosis; Enfermedades del Tejido Conectivo; Efectos Colaterales y Reacciones relacionadas a Drogas; Encuestas y Cuestionarios.

Frente a la sospecha de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), los siguientes criterios deben aplicarse para el diagnóstico¹:

1. Exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), exposiciones ambientales ocupacionales y domésticas, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por drogas.
2. La presencia de patrón tomográfico definitivo de neumonía intersticial usual (NIU).
3. Combinaciones específicas de patrones tomográficos e histopatológicos en pacientes sometidos a biopsia pulmonar.

Es necesaria la presencia del punto 1 más punto 2 o 3 para el diagnóstico definitivo de NIU. En muchas oportunidades este algoritmo no es tan sencillo y es necesaria la evaluación de un equipo multidisciplinario para el diagnóstico definitivo.

El protocolo de tomografía computada de alta resolución (TCAR) de tórax implica, idealmente, un estudio volumétrico de alta resolución, en supino en fin de inspiración, en supino en fin de espiración y, en algunos casos, en prono en fin de inspiración (el análisis de las imágenes en FPI se describe en detalle en el capítulo 5).

* Hospital Padre Hurtado, Clínica Alemana de Santiago y Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

** Instituto Nacional del Tórax, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

El diagnóstico diferencial de FPI más frecuente y difícil es el de neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHS) crónica². Es por esto que es importante obtener una historia estandarizada con énfasis en exposiciones ambientales permanentes, en casa, trabajo o pasatiempos a elementos fibrogénicos como hongos, aves, plumones, animales, polvo de metales (latón, plomo, acero), polvo de madera (pino), polvo vegetal, exposición a ganado, corte y pulido de piedra. Conviene hacer uso de cuestionarios validados, idealmente adaptados a la realidad de cada región. En el Anexo 2, se adjunta cuestionario modificado de NHS de la Universidad de California en San Francisco (UCSF)³.

Si bien el antecedente de exposición es de vital importancia en la sospecha de NSH crónica, en hasta un 60% de los casos no es posible identificarla. Los estudios complementarios para identificar el antígeno (IgG específicas o precipitinas séricas) podrían tener un papel. Sin embargo, dados los problemas de sensibilidad y estandarización de estas técnicas, es controversial solicitarlas a todos los pacientes⁴.

En la historia clínica el antecedente de uso de fármacos es de mucha importancia. El posible papel de medicamentos neumotóxicos (p.j. amiodarona, nitrofurantoina, bleomicina, etc.) se puede revisar en la información contenida en la página www.pneumotox.com. Es fundamental buscar factores de riesgo FPI, como tabaquismo, historia familiar de fibrosis pulmonar (síndrome de telómeros cortos con anemia macrocítica, daño hepático crónico, canicie precoz) y enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La fibrobroncoscopia (FBC) para lavado broncoalveolar (LBA) y/o realización de biopsia transbronquial es útil cuando existe la sospecha de un diagnóstico alternativo a FPI, en la evaluación de ciertas patologías más centradas en las cercanías de la vía aérea como neumonitis por hipersensibilidad o sarcoidosis. Sin embargo, su papel en FPI es limitado, por lo que no se sugiere su realización de forma rutinaria^{5,6}.

La evaluación reumatológica de los pacientes en estudio por FPI se describe más adelante (capítulo 7). No existe consenso universal sobre qué serologías se deben solicitar y si se debe hacer tamizado a todos los pacientes o solo de acuerdo a la sospecha clínica-radiológica, lo cual depende también de los recursos disponibles. En nuestra opinión se debe ser exhaustivo en buscar los elementos clínicos de enfermedad reumatológica y conocer los patrones tomográficos propios de cada una de esas enfermedades. Frente a los casos dudosos o con elementos incompletos, el comité multidisciplinario debe ser el punto de discusión y acuerdo entre los distintos especialistas involucrados, para definir la mejor conducta o tratamiento para cada paciente.

Bibliografía

- 1.- RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS JL, RICHELDI L, RYERSON CJ, LEDERER DJ, 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.
- 2.- VASAKOVA M, MORELL F, WALSH S, LESLIE K, RAGHU G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 680-9.
- 3.- https://www.ucsfhealth.org/pdf/initial_questionnaire_form_ild.pdf.
- 4.- FENOGLIO CM, REBOUX G, SUDRE B, MERCIER M, ROUSSEL S, CORDIER JF, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2007; 29: 706-12.
- 5.- HUNNINGHAKE GW, ZIMMERMAN MB, SCHWARTZ DA, KING TE JR, LYNCH J, HEGELE R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193-6.
- 6.- BERBESCU EA, KATZENSTEIN AL, SNOW JL, ZISMAN DA. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1126-31.

5. Tomografía computada de alta resolución en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática

JUAN CARLOS DÍAZ P.*, TAMARA PALAVECINO B.** y GONZALO PEREIRA R.**

High resolution computed tomography in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

Usual interstitial pneumonia pattern (UIP) in high-resolution computed tomography (HRCT) has a high degree of correlation with the histological pattern which makes it possible to obviate in these cases the need for lung biopsy. The accuracy of a UIP diagnosis in HRCT is based on the detection of specific signs of fibrosis such as honeycomb and reticular densities with traction bronchiolectasis. The update of the 2018 Clinical Practice Guidelines of the ATS / ERS / JRS / ALAT of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and the Fleischner Society White Paper proposed a new way of classifying the tomographic patterns taking into account the aspects previously considered. Although the presence of honeycomb remains the main finding to characterize the UIP pattern, the distribution of interstitial reticulate and the presence of traction bronchiolectasis, in the specific clinical context, may be sufficient to make the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Tomography, X-Ray computed; Thorax; Traction bronchiolectasis.

Resumen

El patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía computada de alta resolución (TCAR) tiene un alto grado de correlación con el patrón histológico lo que permite obviar en dichos casos la necesidad de realizar biopsia pulmonar. La exactitud del diagnóstico de NIU en TCAR se basa en la detección de signos específicos de fibrosis como el panal y las densidades reticulares con bronquiolectasias por tracción. La actualización de las guías 2018 de práctica clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y la declaración de consenso de la Sociedad Fleischner proponen una nueva forma de clasificar los patrones tomográficos tomando en cuenta los aspectos antes considerados. Si bien la presencia de panal sigue siendo el hallazgo principal para caracterizar el patrón NIU, la distribución del reticulado intersticial y la presencia de bronquiolectasias por tracción en el contexto clínico específico puede ser suficiente para realizar el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Tomografía Computada de tórax; Bronquiolectasias por tracción.

La fibrosis pulmonar idiopática tiene como sustrato histológico el patrón de neumonía intersticial usual (NIU). Cuando se identifican los hallazgos característicos, la tomografía computada de alta resolución (TCAR) tiene un alto grado de correlación con este patrón histológico, obviando en esos casos la necesidad de realizar biopsia¹.

Consideraciones técnicas

Para un óptimo rendimiento diagnóstico de la tomografía computada, es esencial obtener imágenes de alta calidad². Esto significa adquirir las imágenes en inspiración profunda, con cortes finos (< 2 mm) y reconstrucción de alta resolu-

* Hospital Clínico Universidad de Chile. Profesor asociado Universidad de Chile. Santiago, Chile.

** Hospital Clínico Universidad de Chile. Profesor asistente Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Tabla 1. Resumen técnica tomografía computada de alta resolución¹

Recomendado	
Espesor de corte	0,5-1,5 mm
Algoritmo de reconstrucción	De alta frecuencia espacial
KV (p)	120
mA	menos de 250; mA efectivo de 100 o menos
Tiempo de rotación	lo más corto posible (0,3-0,5 s)
<i>Pitch</i> (multidetector)	1-1,5
Nivel de inspiración	inspiración profunda
Posición	Supina, agregando cortes en posición prono en pacientes con densidades en zonas gravitatorio-dependientes (basales periféricas posteriores)
Tipo de adquisición	Volumétrico
Reconstrucción	Transaxial de todo el tórax
Ventanas	Nivel: 600-700 HU, amplitud: 1.000-1.500 HU. Combinaciones sugeridas 700/1.000, 600/1.500.
Visualización de imágenes	Estación de trabajo (óptimo)
Opcional	
Reducción mA	Baja dosis de HRCT axial o MD para estudios de seguimiento
Contraste ev	Para pacientes con deterioro respiratorio agudo para excluir tromboembolia pulmonar
Ventana	Niveles inferiores (800-900) para detección de enfisema. Para enfermedad pleuroparquimatosa se recomienda 600/2000 HU
Imágenes en espiración	Secuencial en 3 o más niveles

HRCT = *high resolution computed tomography*, HU = unidades Hounsfield.

ción espacial. La inspiración inadecuada puede aumentar la atenuación pulmonar y producir falsas imágenes de vidrio esmerilado o retículo fino. Para una mejor delimitación de la extensión de la enfermedad y de la distribución de las alteraciones, se prefiere la adquisición volumétrica a la adquisición seriada. Se recomiendan imágenes en decúbito prono cuando hay densidades periféricas en zonas dependientes en las imágenes en decúbito supino. Pueden ser de utilidad los cortes en espiración para confirmar atrapamiento aéreo, particularmente cuando se sospecha diagnósticos alternativos como Neumonitis por Hipersensibilidad (NH) y enfermedad del tejido conectivo (ETC). Los detalles técnicos recomendados para realizar el examen se detallan en la Tabla 1.

Definición de patrón neumonía intersticial usual

La exactitud del diagnóstico de NIU en TCAR se basa en la detección de signos de fibrosis con una distribución particular³. Los signos más específicos de fibrosis son el panal y las densidades reticulares con bronquiolectasias por tracción.

Panal

El panal corresponde a la agrupación de espacios quísticos de contenido aéreo, de diámetros

relativamente similares, en el orden de 3 a 10 mm (ocasionalmente pueden alcanzar hasta 25 mm de diámetro). Sus características principales se muestran en la Figura 1.

La sobreposición de vidrio esmerilado en zonas de enfisema, puede generar imágenes de difícil interpretación al acentuar los bordes de los



Figura 1. Corte axial de TC bajo el nivel de la carina, muestra formaciones quísticas con contenido aéreo agrupadas y adosadas a la superficie pleural, con paredes compartidas, bien definidas y gruesas. El tamaño de los quistes es relativamente homogéneo y no sobrepasan los 10 mm.

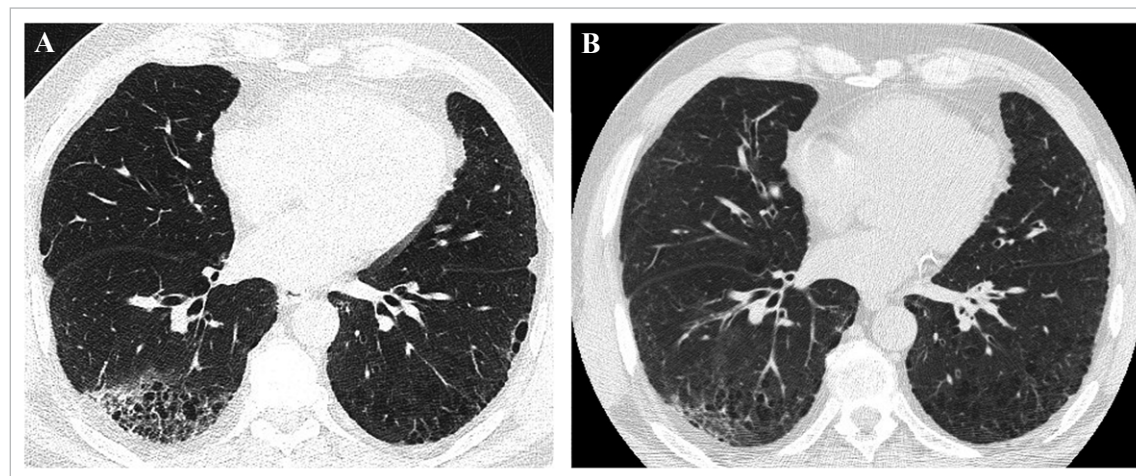


Figura 2. A. Corte axial de TC muestra espacios enfisematosos con opacidades en vidrio esmerilado en el LID, acentuando las estructuras intersticiales y simulando retículo o panal. A diferencia del panal, no todos los quistes tienen paredes bien definidas, no todos comparten sus paredes y no están adosados a la superficie pleural. B. Posterior a la resolución parcial del vidrio esmerilado, se comprueba que las imágenes quísticas corresponden a espacios enfisematosos y no a panal.

espacios enfisematosos y simular panal⁴. Es importante, entonces, revisar que las características de panal mencionadas estén presentes, es decir, que las formaciones quísticas estén adosadas a la superficie pleural y que compartan sus paredes. En ocasiones, sólo el control puede resolver la duda (Figura 2).

También son de difícil diagnóstico aquellos casos en que el panal se dispone en una hilera de quistes pudiendo ser confundido con enfisema paraseptal⁵. Para evitar el sobrediagnóstico, se considera panal a esta presentación, sólo cuando los quistes se ubican en los lóbulos inferiores, son de tamaño relativamente uniforme, de paredes gruesas, compartidas y no se identifica áreas de enfisema en el parénquima adyacente (Figura 3).

En aquellos pacientes en que coexiste enfisema paraseptal en los tercios superiores y medios, puede ser imposible establecer el límite entre ambos procesos.

Patrón reticular intralobulillar

Se caracteriza por líneas finas que se entrecruzan formando una red. En los pacientes con NIU, las líneas son de distintos grosores y los espacios entre ellas son irregulares, en contraste con el retículo de la neumonía intersticial inespecífica, en general de grosor más homogéneo y espacios regulares (Figura 4).

Bronquiolectasias por tracción

El panal de abejas constituye la etapa final de una neumonía intersticial. En la NIU con

frecuencia el panal se asocia a opacidades en vidrio esmerilado y retículo intralobulillar, que histológicamente corresponden a una mezcla de dilatación de la vía aérea terminal y fibrosis

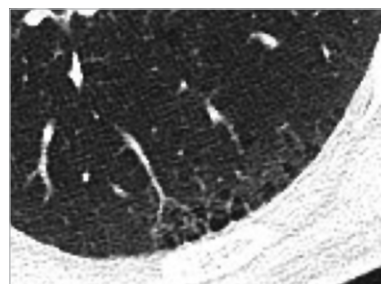


Figura 3. Imágenes de contenido aéreo subpleurales en una hilera. Sus paredes son imperceptibles y están separadas por parénquima pulmonar. Esto corresponde a enfisema paraseptal.

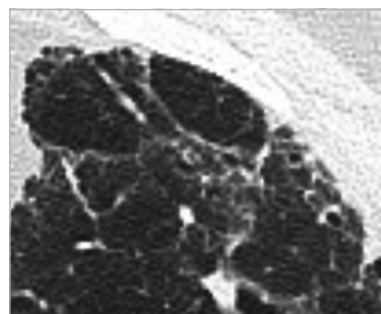


Figura 4. TC muestra foco de retículo intralobulillar con líneas de distinto grosor y con espacios irregulares en el lóbulo superior izquierdo.

periacinar. Si bien estas imágenes pueden indicar fibrosis, son inespecíficas. Con el tiempo, el retículo intralobulillar aumenta y gradualmente aparecen bronquiolectasias por tracción, que corresponden a dilatación de bronquios y bronquiólos dentro del lobulillo por la fibrosis retráctil del parénquima circundante⁶ (Figura 5). Para algunos autores, la dilatación se produce por proliferación anormal del epitelio bronquiolar, como parte de un espectro de remodelación bronquiolar. El panal correspondería a la etapa final de este proceso, de modo que la separación conceptual entre bronquiolectasia y panal sería un error⁷. Cualquiera sea el mecanismo de formación, las bronquiolectasias constituyen un signo altamente específico de fibrosis pulmonar, incluso en presencia de enfisema. Dependiendo de la orientación del corte también pueden presentarse como formaciones quísticas con contenido aéreo difíciles de distinguir del panal (Figura 5). Por lo demás, estudios de correlación anatómo/radiológica, muestran que estas dos alteraciones a menudo coexisten⁸. Por este motivo nos parece que la distinción no es relevante desde el punto de vista diagnóstico pues histológicamente ambas corresponden a fibrosis y su presencia y extensión tiene igual pronóstico que el panal⁹.

Distribución

La localización de las alteraciones, predominantemente en la periferia de los sectores basales y posteriores de los pulmones, es la característica más específica de la NIU junto con los signos de fibrosis. En estos sitios del pulmón es donde se produce el mayor estrés mecánico en los movimientos respiratorios, pudiendo desencadenar así la formación de desgarros microscópicos que pueden dar lugar a pequeños eventos de cicatrización y, eventualmente, a la formación de

panal de abeja¹⁰. Para otros autores, el colapso alveolar secundario al daño de sus paredes sería el principal evento fisiopatológico responsable de la progresión de la NIU/FPI. De acuerdo a esto, los segmentos basales posteriores de los lóbulos inferiores debieran ser los más gravemente implicados, ya que es aquí donde están los alvéolos más pequeños en las posiciones vertical y supina y, por lo tanto, los más propensos a colapsar¹¹.

En las etapas iniciales, el compromiso periférico se distribuye en forma heterogénea a lo largo de la pleura, observándose con frecuencia áreas de respeto. No es infrecuente encontrar algún grado de asimetría en el compromiso pulmonar. El panal subpleural en las bases, casi siempre se acompaña de densidades reticulares en las zonas pulmonares superiores, produciéndose un gradiente con mayor compromiso de las bases.

En resumen, el patrón de NIU en la TCAR de tórax puede describirse de la siguiente manera (Tabla 2): “hallazgos de fibrosis subpleural en las bases pulmonares, con una distribución heterogénea y al menos retículo en las regiones superiores”. Como distribución heterogénea se entenderá la visualización de todos los estados de la enfermedad en un mismo corte de la TC, alternando zonas normales, con otras de retículo y panal (Figura 6). Cuando los elementos de fibrosis tienen una distribución categóricamente subpleural y heterogénea, nos parece irrelevante intentar diferenciar entre panal y bronquiolecta-

Tabla 2 . Patrón de neumonía intersticial usual

Eje axial: Predominio subpleural
Eje cráneo caudal: Predominio basal o sin predominio en lóbulos superiores
Panal y bronquielectasias por tracción con o sin retículo
Compromiso heterogéneo (en etapas iniciales)

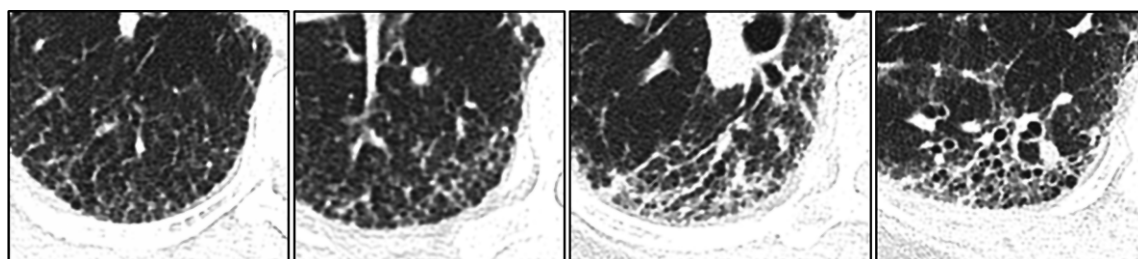


Figura 5. De izquierda a derecha se observa progresión del retículo con aparición creciente de estructuras arrosariadas con contenido aéreo, correspondientes a dilatación de bronquiólos intralobulillares (bronquiolectasias por tracción). En la imagen del extremo derecho se observan varias formaciones quísticas agrupadas que corresponden a bronquiólos dilatados en corte axial. Puede confundirse con panal, pero a diferencia del panal, en muchas se puede ver parénquima pulmonar entre ellas (no comparten pared).

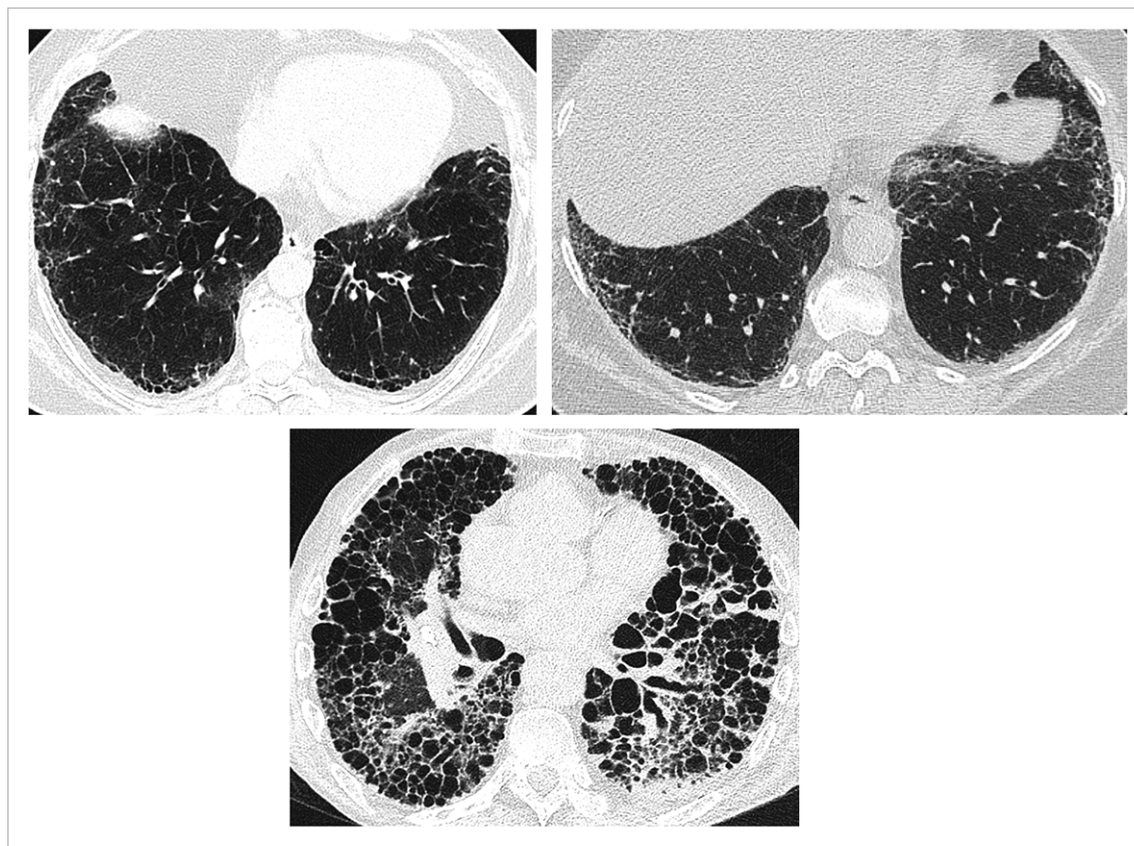


Figura 6. En los cortes axiales de TC de la fila superior se observa signos de fibrosis (con panal categórico a izquierda y dudoso a derecha), subpleural y de distribución heterogénea. En la fila inferior se observa un estadio avanzado con panal exuberante, en que el compromiso se ha extendido hacia la región central y en forma más homogénea.

sias por las razones antes expuestas. Sin embargo, en etapas avanzadas, estas características de distribución tienden a desaparecer observándose un compromiso más homogéneo y con mayor extensión hacia el centro del pulmón (Figura 6). En esos casos sí resulta relevante diferenciar el panal de las bronquiolectasias por tracción, pues el compromiso homogéneo asociado solo a bronquiolectasias por tracción es altamente sugerente de Neumonía intersticial no específica (NINE) fibrosante, particularmente si presenta distribución peribroncovascular y con respeto subpleural (Figura 7).

Otros hallazgos posibles y que no descartan un patrón de NIU:

- 1) Distribución asimétrica.
- 2) Mosaico en áreas de fibrosis.
- 3) Compromiso peribroncovascular cuando corresponde a extensión del compromiso subpleural.

- 4) Vidrio esmerilado extenso asociado a un patrón UIP. En estos casos se debe considerar: exacerbación, infección por germen oportunista, insuficiencia cardíaca.

Hallazgos que sugieren un diagnóstico alternativo:

- Anormalidades pleurales:
 - placas pleurales, calcificaciones pleurales: asbestosis.
 - Derrame pleural: ETC.
- Respeto subpleural: NINE.
- Mosaico en áreas sin fibrosis: Neumonitis por hipersensibilidad (NHS).
- Fibrosis peribroncovascular exclusiva o predominante: NHS-ETC.
- Fibrosis de lóbulos superiores exclusiva o predominante: silicosis, sarcoidosis.
- Compromiso homogéneo: NINE.

Dos recientes publicaciones sobre el diagnóstico de FPI, la actualización de las Guías de

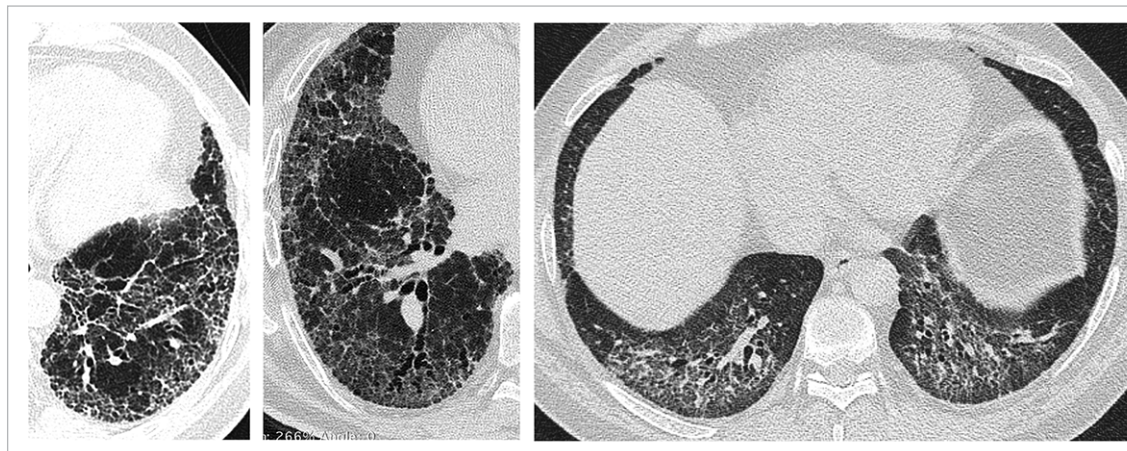


Figura 7. Cortes axiales de TC que muestran compromiso de distribución más continua, sin zonas normales de interrupción, y sin exclusividad de la zona subpleural. La fibrosis se expresa solo por bronquiolectasias por tracción sin evidencias de panal. En el corte de la fila inferior se observa además marcada distribución peribroncovascular, con respeto subpleural, elementos que hacen pensar en diagnóstico alternativo a NIU.

Práctica clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT¹² de FPI y la declaración de Consenso de la Sociedad Fleischner¹³, proponen una nueva forma de clasificar los patrones tomográficos tomando en cuenta los aspectos antes considerados. Ambos documentos eliminan el patrón de “posible NIU” de la clasificación anterior y establecen las siguientes cuatro categorías: patrón NIU, patrón NIU probable, patrón indeterminado y patrones de diagnóstico alternativo. Uno de los aportes de esta nueva clasificación es que abre la posibilidad de hacer diagnóstico de FPI sin necesidad de biopsia quirúrgica en los pacientes con patrón de probable NIU en un contexto clínico adecuado. Si bien ambas coinciden en establecer la presencia de panal como clave para el patrón NIU definitivo, también coinciden en que el acuerdo inter-observador para identificación de éste es solo moderado. Por esta razón, nos parece relevante enfatizar que la distribución de los cambios fibróticos es también importante en la identificación del patrón tomográfico, de modo que en casos de fibrosis con distribución típica de NIU (subpleural basal y heterogénea), en contexto clínico adecuado, recomendamos categorizarlas como patrón NIU definitivo aun cuando exista duda respecto a si los cambios fibróticos corresponden a panal o bronquiolectasias por tracción.

Conclusión

La TCAR tiene un papel central en el algoritmo de estudio de la FPI, aportando los patrones

definitivo y probable de NIU, que permiten obviar la biopsia quirúrgica en contextos clínicos adecuados.

Bibliografía

- 1.- SUNDARAM B, GROSS BH, MARTÍNEZ FJ, OH E, MÜLLER NL, SCHIPPER M, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1032-9.
- 2.- MAYO JR. CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. *J Thorac Imaging* 2009; 24: 252-9.
- 3.- HUNNINGHAKE GW, LYNCH DA, GALVIN JR, GROSS BH, MÜLLER N, SCHWARTZ DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1215-23.
- 4.- AKIRA M, INOUE Y, KITAICHI M, YAMAMOTO S, ARAI T, TOYOKAWA K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology* 2009; 251: 271-9.
- 5.- WATADANI T, SAKAI F, JOHKOH T, NOMA S, AKIRA M, FUJIMOTO K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013; 266: 936-44.
- 6.- WEBB WR, MÜLLER NL, NAIDICH DP. High-resolution CT of the lung 4th Ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA, 2009.
- 7.- PICIUCCHI S, TOMASSETTI S, RAVAGLIA C, GURIOLI C, GURIOLI C, DUBINI A, et al. From

- “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med* 2016; 16: 87.
- 8.- STAATS P, KLIGERMAN S, TODD N, TAVORA F, XU L, BURKE A. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 55-61.
- 9.- EDEY AJ, DEVARAJ AA, BARKER RP, NICHOLSON AG, WELLS AU, HANSELL DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011; 21: 1586-93.
- 10.- CARLONI A, POLETTI V, FERMO L, BELLOMO N, CHILOSI M. Heterogeneous distribution of mechanical stress in human lung: a mathematical approach to evaluate abnormal remodeling in IPF. *J Theor Biol* 2013; 332: 136-40.
- 11.- GALVIN JR, FRAZIER AA, FRANKS TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology* 2010; 255: 692-706.
- 12.- RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS JL, RICHELDI L, RYERSON CJ, LEDERER DJ, 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.
- 13.- LYNCH DA, SVERZELLATI N, TRAVIS WD, BROWN KK, COLBY TV, GALVIN JG, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138-53.

6. Criterios histopatológicos para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática

CRISTINA FERNÁNDEZ F.* y MANUEL MENESES C.**

6. Histopathological criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

In the latest update of the ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a new way of classifying histopathological patterns in 4 types is proposed: definitive usual interstitial pneumonia (UIP), probable UIP, indeterminate and alternative to UIP. A heterogeneous fibrotic remodeling of the normal architecture of the pulmonary parenchyma, with destructive scarring in the form of "honeycomb", presence of fibroblastic foci and predominantly subpleural and paraseptal distribution, with scarce chronic interstitial inflammatory infiltrate, associated with the absence of elements suggestive of secondary causes such as bronchiolocentric distribution, predominance of inflammatory interstitial infiltrates or poorly formed granulomas, allows an accurate diagnosis of IPF in an appropriate clinical-radiological scenario.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Fibroblasts; Architecture.

Resumen

En la última actualización de las Guías de Práctica Clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se propone una nueva forma de clasificar los patrones histopatológicos en 4 tipos: definitivo de neumonía intersticial usual (NIU), probable NIU, indeterminado y alternativo a NIU. Una remodelación fibrótica heterogénea de la arquitectura normal del parénquima pulmonar, con cicatrización destructiva en forma de "panal de abejas", presencia de focos fibroblásticos y distribución predominantemente subpleural y paraseptal, con escaso infiltrado inflamatorio intersticial de tipo crónico, asociado a la ausencia de elementos sugerentes de causas secundarias como distribución bronquiocéntrica, predominio de infiltrados intersticiales inflamatorios o granulomas mal formados, permite un diagnóstico certero de FPI en un escenario clínico-radiológico adecuado.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Fibroblastos; Arquitectura.

En la última actualización de las Guías de Práctica Clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT de FPI se propone una nueva forma de clasificar los patrones histopatológicos, la que define 4 tipos:

I. El patrón definitorio de neumonía intersticial usual (NIU) incluye:

- Una remodelación fibrótica de la arquitectura normal del parénquima pulmonar, con cicatrización destructiva en forma de "panal de abejas", con metaplasia de musculatura lisa (Figura 1).

- De distribución predominantemente subpleural y paraseptal.
- Compromiso heterogéneo de las lesiones (alternancia de tejido de cicatriz con parénquima relativamente preservado, que se aprecia con aumento menor).
- Puede haber infiltrado inflamatorio intersticial de tipo crónico escaso, no relevante, en áreas linfoplasmocitoide, que se asocian a hiperplasia de pneumocitos tipo II.
- En el frontis de la fibrosis presencia de focos fibroblásticos.
- Ausencia de hallazgos sugerentes de diagnósticos alternativos.

* Instituto Nacional del Tórax. Profesor asistente Universidad de Chile. Santiago, Chile.

** Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

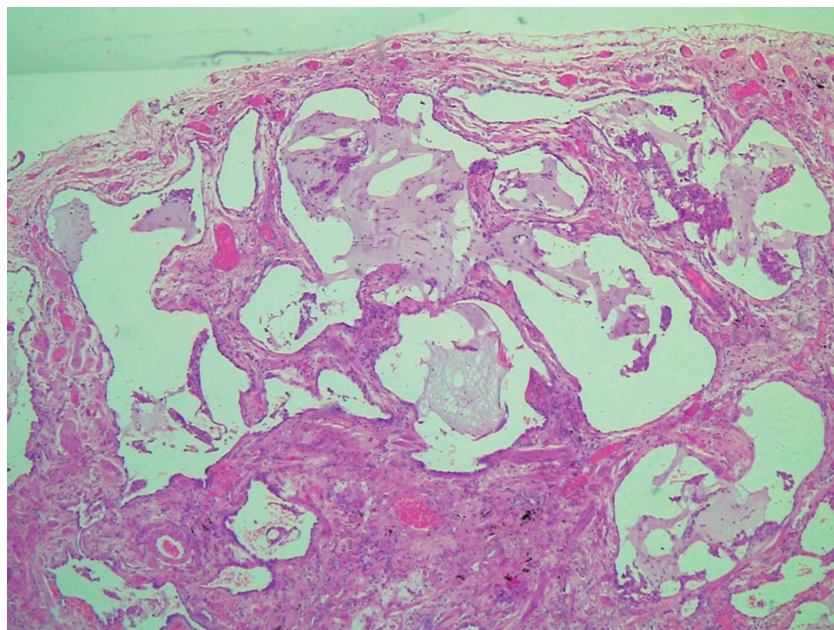


Figura 1. Fibrosis subpleural con panal, sugerente de patrón NIU definitivo.

II. El patrón probable neumonía intersticial usual (NIU)

- Muestra algunos hallazgos de NIU pero de menor extensión o profusión, sin hallazgos sugerentes de diagnósticos alternativos; o bien, muestra la presencia de panal de abeja aislado.

III. El patrón indeterminado

- Es aquel que muestra un patrón fibrótico diferente a NIU (granulomas, membranas hialinas, cambios centrados en la vía aérea predominantemente, áreas de inflamación intersticial sin fibrosis asociada, pleuritis fibrótica crónica marcada, neumonía en organización).
- NIU pero de causa secundaria (por ej. enfermedades del tejido conectivo o neumonitis por hipersensibilidad):
 - Infiltrado inflamatorio celular alejado de las áreas de panal de abeja, hiperplasia linfoide prominente incluyendo centros germinales secundarios (más de 3 en un campo de aumento menor), recuento de células plasmáticas > 40 en campo de aumento mayor.
 - Ausencia de focos fibroblásticos.
 - Distribución bronquiolocéntrica evidente, incluyendo metaplasia peribronquiolar extensa, fibrosis en puentes (de bronquiolo a bronquiolo) y/o metaplasia bronquiolar y/o focos fibroblásticos en relación a la vía aérea.

IV. Patrón sugerente de diagnóstico alternativo

Como otras neumonías intersticiales idiopáticas u otras EPI como neumonitis por hipersensibilidad, histocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, etc.

Es importante establecer parámetros de calidad respecto a la obtención de la muestra:

- Dos sitios diferentes de biopsia con muestras de no menos de 3,5 cm x 2 cm con corte de la sutura mecánica y fijación en formalina taponada al 10% por unas 6 o más horas y menos de 72.
- Las muestras se deben fijar desprovistas de sutura mecánica.
- Se debe evitar artefacto de atelectasia, idealmente retirar la sutura antes de introducir en formalina y, una vez cerrado con tapa rosca, agitar para expandir el parénquima pulmonar.
- Cada fragmento de pulmón se debe cortar para dejar una superficie pleural para evaluación.
- Es más elegible biopsia de región media y en la base del pulmón. Se deben evitar las zonas de peor aspecto, con fibrosis terminal.
- Las muestras pueden ser obtenidas por video-toroscopia (VATS) o cirugía abierta.
- Ocasionalmente el material puede ser obtenido de resecciones segmentarias, lobectomía o resecciones atípicas de tumor pulmonar u otra cirugía diagnóstica torácica que permita evaluar pulmón.

- Biopsia transbronquial: las muestras de biopsia transbronquial pueden tener elementos que permitan plantear un diagnóstico alternativo, sin ser éste, de ningún modo, definitivo.

Bibliografía

- 1.- RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS JL, RICHELDI L, RYERSON CJ, LEDERER DJ, 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.
- 2.- QURESHI RA, AHMED TA, GRAYSON AD, SOORAE AS, DRAKELEY MJ, PAGERD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 621-6.
- 3.- KHALIL M, COWEN M, CHAUDHRY M, LOUBANI M. Single *versus* multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2016; 24: 788-91.

7. Evaluación reumatológica del paciente con enfermedad pulmonar intersticial

VERÓNICA WOLFF C.* y OMAR VALENZUELA L.**

Rheumatological evaluation of the patient with interstitial lung disease

Connective Tissue Diseases (CTD) comprise a heterogeneous group of multisystemic pathologies of autoimmune origin. Interstitial lung disease (ILD) associated with CTD (CTD-ILD) is common and it worsens the prognosis of CTD. CTD-ILD represent approximately 15-30% of the universe of ILD and have the same histopathological and radiological forms described for idiopathic ILD. This highlights the importance of routinely incorporate a rheumatologist into the multidisciplinary committee for the diagnosis and management of ILD.

Key words: Lung Diseases; Interstitial; Connective Tissue Diseases; Rheumatologists.

Resumen

Las Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC) comprenden un grupo heterogéneo de patologías multisistémicas de origen autoinmune. La Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a ETC (EPI-ETC) es frecuente y empeora el pronóstico de la ETC. Las EPI-ETC representan aproximadamente 15-30% del total las EPI y se presentan con las mismas formas histopatológicas y radiológicas descritas para las EPI idiopáticas. Esto pone en evidencia la importancia de incorporar en forma rutinaria a reumatología en el comité multidisciplinario para el diagnóstico y manejo de las EPI.

Palabras clave: Enfermedades pulmonares intersticiales; Enfermedades del tejido conectivo; Reumatólogos.

Las Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC) comprenden un grupo heterogéneo de patologías sistémicas de origen autoinmune (Tabla 1) que con frecuencia comprometen el aparato respiratorio. Una de las principales formas de compromiso pulmonar es la Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI). Ésta se presenta con las mismas formas histopatológicas descritas para las EPI idiopáticas^{1,2}.

Las ETC que con mayor frecuencia presentan compromiso pulmonar intersticial son esclerosis sistémica: SCL (50%-60%), Artritis Reumatoidea: AR (10%-30%) y el espectro de las Miopatías Inflamatorias Idiopáticas: MII (20%-86%). En este último grupo el compromiso pulmonar está claramente determinado por el perfil de autoanticuerpos del paciente².

Entre 15% y 30% de los pacientes que se presentan con EPI de causa desconocida tienen una ETC no diagnosticada³. La respuesta al tratamiento inmunosupresor y el pronóstico de las EPI secundarias a ETC es globalmente mejor que en las formas idiopáticas de EPI⁴, principalmente, comparado con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), patología en la cual se ha demostrado la inutilidad y potencial daño de la terapia inmunosupresora⁵.

Si bien en el contexto de ETC-EPI se presenta la mayoría de las variantes histopatológicas descritas para las EPI idiopáticas, la más frecuente en ETC es la Neumonía Intersticial no específica: NINE^{6,7}. Excepciones a esta situación encontramos en AR, en la cual la variante NIU es la más frecuente, y en las MII la sobreposición de

* Hospital del Salvador. Instituto Nacional del Tórax. Profesor Asistente de la Universidad de Chile. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

** Hospital Padre Hurtado. Clínica Alemana de Santiago. Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Tabla 1. Principales Enfermedades de Tejido Conectivo con compromiso pulmonar intersticial

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
Esclerosis Sistémica o Esclerodermia (SCL)
Artritis Reumatoide (AR)
Síndrome de Sjögren Primario (SS)
Miopatías Inflamatorias idiopáticas (MII): Polimiositis, Dermatomiositis, Síndrome Antisintetisas
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC)
Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC)
Vasculitis sistémicas asociadas a Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA)

NINE/NO (neumonía en organización) es muy característica^{8,9}

Por lo anterior, es fundamental la integración rutinaria del reumatólogo dentro del equipo multidisciplinario, quien podrá ayudar a descartar alguna de estas condiciones antes de diagnosticar una EPI idiopática.

Contextos asociados a ETC-EPI

La EPI en un paciente con ETC se da, principalmente, en dos escenarios:

- 1.1. Paciente con ETC conocida preexistente que desarrolla EPI en el transcurso de su enfermedad reumatológica.
- 1.2. Paciente que debuta con EPI sin diagnóstico previo de ETC.

En el primer escenario, el papel del reumatólogo será trabajar junto al neumólogo en determinar si la EPI es parte de las manifestaciones sistémicas de la ETC u obedece a otras causas (infecciosas, ambientales, etc.). Además, debe participar en el diseño conjunto de una terapia que incorpore adecuadamente el tratamiento de la EPI y las manifestaciones extrapulmonares de la ETC.

El segundo escenario representa un desafío clínico importante en el contexto ETC-EPI, ya que en algunas ocasiones las manifestaciones extrapulmonares serán muy sutiles y puede que el paciente no cumpla con los criterios de clasificación para una ETC en particular a pesar de tener claros elementos de autoinmunidad en el cuadro clínico. Tradicionalmente en reumatología, situaciones como esta se han clasificado como Enfermedades Indiferenciadas del Tejido Conectivo, y en el

Tabla 2. Categorías de Enfermedades Pulmonares Intersticiales que requieren evaluación reumatológica

1. Mujeres menores de 50 años
2. Pacientes con manifestaciones extratorácicas altamente sugerentes de enfermedad del tejido conectivo: - Fenómeno de Raynaud - Artritis de manos y muñecas - Telangectasias periungueales, mucosas, faciales o palmares - Úlceras digitales - Esclerodactilia, manos edematosas ("puffy") - Manos de mecánico - Parotidomegalia, queratoconjuntivitis, Sicca demostrada - Hipomotilidad esofágica demostrada
3. Todos los casos de NINE, NO, NIL, NIA o compromiso multicompartmental
4. Serología sugerente de ETC ▪ ANA o FR (+) a título alto ▪ ANA con patrón nucleolar en cualquier título ▪ Otros autoanticuerpos muy específicos (+): anti CCP, anti SCL-70, anti Ro, anti La, anti Sm, anti DNA, anti RNP, antisintetisas, anti MDA-5

Adaptado y modificado de Fischer A et al.¹¹. NINE: neumonía intersticial no específica, NO: neumonía en organización, NIL: neumonía intersticial linfóide, NIA: neumonía intersticial aguda (NIA), ANA: anticuerpo antinuclear; FR: factor reumatoideo, CCP: péptido cíclico citrulinado.

caso particular de ETC-EPI, existe un consenso reciente que permite clasificar estos casos como "Neumonía intersticial con elementos de autoinmunidad" o "IPAF" por sus siglas en inglés¹⁰, lo que debe ser interpretado como un diagnóstico de trabajo más que un diagnóstico en sí mismo.

No existe un algoritmo universalmente aceptado para realizar el diagnóstico de ETC en el contexto de EPI. No siempre es posible contar con una evaluación reumatológica de todos los pacientes, pero hay algunas categorías de EPI en que ésta es necesaria (Tabla 2). A continuación, se explicitan elementos que sugieren ETC y la intervención de un reumatólogo:

1. Subtipo de Enfermedades Pulmonares Intersticiales

Cualquier compromiso No-NIU asociado a compromiso multicompartmental torácico genera una alta sospecha de ETC subyacente no diagnosticada previamente.

2. Elementos de la historia clínica y del examen físico altamente sugerentes de ETC

- a) Pacientes de sexo femenino y más jóvenes (< 50 años).

- b) Síntomas altamente sugerentes de autoinmunidad. Entre estos, el más importante es el fenómeno de Raynaud, muy prevalente en el espectro de SCL/MII. Cuando exista disponibilidad puede ser útil la capilaroscopia del lecho ungueal, examen no invasivo y relativamente sencillo de realizar, que permite detectar patrones patológicos de los capilares del lecho ungueal que están claramente relacionados a algunas ETC, principalmente, SCL, Enfermedad mixta del tejido conectivo: EMTC y espectro MII.
- c) Lesiones isquémicas ulceradas de los pulpejos o cicatrices (“*pitting scars*”).
- d) Edema de los dedos de las manos (manos “*puffy*”) o endurecimiento de la piel de los dedos (esclerodactilia) con o sin compromiso de brazos, cara y tronco, elevan la sospecha de una ETC en el espectro de SCL.
- e) Presencia de telangectasias periungueales, en palmas de las manos, cara y mucosa oral, sugerentes de SCL.
- f) Artritis que compromete especialmente las manos y muñecas o la historia de dolor articular de manos y muñecas reciente, con rigidez matinal de más de 1 h.
- g) Debilidad muscular proximal de cintura escapular y pélvica deben hacer sospechar una ETC

en el espectro de las MII. Sin embargo, no es infrecuente un mínimo o ausente compromiso del músculo (formas “amiopáticas”). En esta circunstancia, es relevante la presencia de autoanticuerpos específicos o asociados a MII.

- h) Presencia de “manos de mecánico”, *rash* característico del llamado “Síndrome Antisintetasa”. Este corresponde a un subgrupo entre las MII, que se caracteriza por un conjunto de síntomas con frecuencia variable: fiebre, artritis de manos, *rash* tipo “manos de mecánico”, fenómeno de Raynaud, miositis (< 50%), muy alta prevalencia de EPI (> 70-90%) y presencia de anticuerpos antisintetetasas.
- i) Pápulas de Gottron, *rash* heliotropo y eritema en esclavina (del escote) orientan a una dermatomiositis.
- j) La inflamación parotídea recurrente, asociada a síntomas de sicca con o sin queratoconjuntivitis orientan a un Síndrome de Sjögren.

Laboratorio y Serología inmunológica

Como parte del descarte de una ETC y eventual compromiso de otros órganos, todos los pacientes deben someterse a exámenes de laboratorio básicos que incluyan: hemograma con VHS, función renal, hepática y orina completa. En pacientes en los que exista la sospecha clínica

Tabla 3. Principales autoanticuerpos y Enfermedades del Tejido Conectivo asociadas

Anticuerpo	ETC asociada
ANA principalmente > 1/320	Muchas: SCL, EMTC, LES, SS, AR, etc
FR título alto > 2 veces el basal	AR, SS, LES
Anti CCP	AR
ANA patrón anticentrómero	SCL limitada
ANA patrón nucleolar	SCL
Anti Ro (SSA)	SS, LES, Sd. antisintetetasas
Anti La (SSB)	SS, LES
Anti Sm	LES
Anti RNP	EMTC, LES
Anti DNA nativo	LES
Anti topoisomerasa (Scl-70)	SCL
Anti sintetetasas (Jo-1; PL-7; PL-12; OJ; EJ)	Sd. antisintetetasas
Anti PM/Scl 75 y 100, anti Ku	Sd. sobreposición SCL/MII (fenotipo similar a Sd. antisintetetasas)
Anti Th/to	SCL
Anti U3RNP	SCL
Anti MDA-5	Dermatomiositis amiopática (fenotipo similar a Sd. antisintetetasas)
ANCA	Vasculitis ANCA asociada

Adaptado y modificado de Fischer A, et al¹¹. SCL: esclerodermia; EMTC: enfermedad pulmonar mixta del tejido conectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; SS: Síndrome de Sjögren; AR: artritis reumatoide; MII: miopatías inflamatorias idiopáticas.

Tabla 4. Autoanticuerpos sugeridos de acuerdo al patrón de Enfermedad Pulmonar Intersticial

Patrón de EPI	Anticuerpo sugerido
NIU	FR, CCP, ANA, perfil ENA (Ro, La, Sm, RNP, Scl70, Jo-1), ANCA
NINE, NO, NINE/NO	ANA, DNA, perfil ENA (Ro, La, Sm, RNP, Scl70, Jo-1), panel de miositis, MDA-5
NIL	ANA, FR, perfil ENA, DNA, CCP
NIA/DAD	ANA, perfil ENA, DNA, panel de miositis, MDA-5
Enf bronquiolar	ANA, FR, perfil ENA, CCP

Adaptado y modificado de Doyle T, et al.². NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; NO: neumonía en organización; NIL: neumonía intersticial linfóide; NIA: neumonía intersticial aguda; DAD: daño alveolar difuso.

de ETC en el espectro MII, se debe añadir la medición de creatinfosfoquinasa (CK).

La serología inmunológica es un elemento importante de apoyo en el diagnóstico de ETC o IPAF, especialmente útil cuando la ETC no es evidente. En la Tabla 3 se mencionan los autoanticuerpos más relevantes asociados a las distintas ETC. La elección del panel de autoanticuerpos a solicitar dependerá de la sospecha clínica en cada caso. En la Tabla 4 se sugiere cuáles autoanticuerpos pedir, de acuerdo con el tipo de EPI que presenta el paciente.

El ANA debe ser idealmente realizado por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), no por ELISA, ya que la IFI permite la descripción del patrón de inmunofluorescencia del ANA, asociado a diversas ETC. Por ejemplo, el patrón “nucleolar” se asocia específicamente al espectro de SCL y el patrón “anticentrómero” a la SCL variedad limitada.

Hallazgos anátomo-patológicos

Entre los hallazgos patológicos altamente sugerentes de ETC destacan los siguientes: patrón de neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía en organización (NO), neumonía intersticial linfóide (NIL), neumonía intersticial aguda (NIA)/daño alveolar difusa (DAD), acúmulos linfoides con centros germinales, infiltrado linfoplasmocitario prominente, folículos linfoides, compromiso de otros compartimentos en forma simultánea (pleura, pericardio, enfermedad bronquiolar, bronquiectasias, vasculopatía pulmonar, etc).

Bibliografía

- 1.- LAMBKIN C, BERGIN C, SEALERS T, WALLER B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Resp J* 2001; 32 (suppl): S69-80.
- 2.- DOYLE TJ, DELLARIPA PF. Lung manifestations in the rheumatic diseases. *Chest* 2017; 152: 1283-95.
- 3.- MITOO S, GELBER AC, CHRISTOPHER-STINE

- L, HORTON MR, LECHTZIN N, DANOFF SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152-8.
- 4.- PARK JH, KIM DS, PARK IN, JANG SJ, KITAICHI M, NICHOLSON AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic *versus* collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Care Med* 2007; 175: 705-11.
- 5.- RAGHU G, ANSTROM KJ, KING TE JR, LASKY JA, MARTÍNEZ FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
- 6.- TANSEY D, WELLS AU, COLBY TV, IP S, NIKO-LAKOPOLOU A, DU BOIS RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585-96.
- 7.- VIVERO M, PRADERA RF. Histopathology of lung disease in the connective tissue diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 197-211.
- 8.- LAKE F, PROUDMAN S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 222-38.
- 9.- CAVAGNA L, TRALLERO-ARAGUÁS E, MELONI F, CAVAZZANA I, ROJAS-SERRANO J, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med* 2019; 8: 2013.
- 10.- FISCHER A, ANTONIOU KM, BROWN KK, CADRANEL J, CORTE TJ, DU BOIS RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976-87.
- 11.- FISCHER A, LEE J, COTTIN V. ILD evaluation: Detecting connective tissue disease. *Respiration* 2015; 90: 177-84.

Correspondencia a:
Dra. Verónica Wolff C.
Email: vero.wolff.c@gmail.com

8. Discusión multidisciplinaria para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática

MATÍAS FLORENZANO V.*, FELIPE REYES C.** y ÁLVARO UNDURRAGA P.***

Multidisciplinary discussion for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

Prior to the publication of the 2002 ATS / ERS classification of idiopathic interstitial pneumonias (IIP), the histopathological evaluation was considered the gold standard for the diagnosis of interstitial lung diseases (ILD). However, several subsequent studies showed that interobserver concordances between expert lung pathologists were surprisingly poor; since histopathological appearances may overlap between different entities. Therefore, a new diagnostic system that serves as a gold standard in patients with ILD became necessary. This is how the concept of multidisciplinary discussion was born, to refer to a meeting that allows the integration of all the clinical, radiological and pathological data available for an individual patient and thus be able to determine a working diagnosis.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Pathologists, Idiopathic Interstitial Pneumonias; Lung Diseases, Interstitial.

Resumen

Antes de la publicación de la clasificación ATS/ERS 2002 de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), la evaluación histopatológica se consideraba la referencia de oro para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI). Sin embargo, varios estudios posteriores mostraron que las concordancias interobservador entre anatomopatólogos expertos torácicos eran sorprendentemente pobres ya que las apariencias histopatológicas pueden superponerse entre entidades distintas. Por lo anterior, se hace necesario un nuevo sistema diagnóstico que sirva de patrón de oro en pacientes con EPI. Es así como nace el concepto de discusión multidisciplinaria, para referirse a una reunión que permita la integración de todos los datos clínicos, radiológicos y patológicos disponibles para un paciente individual y así poder determinar un diagnóstico de trabajo.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Patólogos; Neumonías Intersticiales Idiopáticas; Enfermedades Pulmonares; Intersticiales.

Antes de la publicación de la clasificación 2002 ATS/ERS de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), la evaluación histopatológica se consideraba la referencia de oro para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI)¹. Sin embargo, varios estudios posteriores mostraron que las concordancias inter-observador entre anatomopatólogos expertos torácicos eran sorprendentemente pobres² ya que las aparien-

cias histopatológicas pueden superponerse entre entidades distintas. Flaherty y cols.³ demostraron que el 26% de los pacientes tenían diferentes diagnósticos histopatológicos asignados a diferentes lóbulos y que la presencia de un patrón neumonía intersticial usual (NIU) en cualquier muestra confería un mal pronóstico. En términos prácticos un diagnóstico clínico basado exclusivamente en la histología puede ser inexacto. Del

* Instituto Nacional del Tórax y Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

** Coordinador Comisión de Enfermedades pulmonares intersticiales difusas, SER Chile. Hospital Clínico Universidad de Chile, Instructor Universidad de Chile. Santiago, Chile.

***Profesor Adjunto Universidad de Chile. Instituto Nacional del Tórax y Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

mismo modo, la concordancia interobservador entre los patrones radiológicos de la tomografía computada (TC) de tórax es moderada a alta sólo para el patrón de NIU⁴; los otros patrones distan mucho de esta buena correlación.

Por lo anterior, se hace necesario un nuevo sistema diagnóstico que sirva de patrón de oro en pacientes con EPI. Es así como nace el concepto de discusión multidisciplinaria, para referirse a una reunión que permita la integración de todos los datos clínicos, radiológicos y patológicos disponibles para un paciente individual y así poder determinar un diagnóstico de trabajo. El objetivo principal del comité multidisciplinario (CMD) es discutir y establecer el diagnóstico y las estrategias de los tratamiento adecuados, por ejemplo, la prescripción de terapia antifibrótica en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) u otras enfermedades pulmonares fibrosantes progresivas.

¿Quiénes deben participar en el Comité multidisciplinario?

La respuesta no está absolutamente zanjada: neumólogos, radiólogos y patólogos son importantes en el proceso diagnóstico. En nuestra opinión es de vital importancia la presencia de un reumatólogo. En un estudio reciente se informa que la inclusión del reumatólogo en el CMD en la evaluación de una EPI de reciente diagnóstico permitió la reclasificación del 21% de los pacientes⁵. Los diagnósticos de vasculitis ANCA, síndrome antisintetasa e IPAF (*interstitial pneumonia with autoimmune features*) fueron los diagnósticos más frecuentes realizados posterior a la evaluación por reumatología. La inclusión inicial del reumatólogo en el CMD, podría evitar la realización de procedimientos diagnósticos adicionales como la biopsia pulmonar.

Para que el CMD cumpla efectivamente su papel debería formarse en sitios donde existan los especialistas con experiencia en el manejo de enfermedades pulmonares difusas y tengan un número de casos que aseguren mantener y aumentar dicha experiencia.

La participación de un CMD en la evaluación de pacientes EPI ha mostrado altos niveles de confianza en el diagnóstico de FPI y EPI asociadas a enfermedades del tejido conectivo (ETC). Esto es menor en otras entidades como neumonitis por hipersensibilidad (NHS) o de neumonías intersticiales no específicas (NINE) idiopáticas, a pesar de lo cual la contribución del CMD es mayor que la opinión por separado del grupo de expertos (es decir, neumólogo, radiólogos, patólogos o reumatólogo) de forma aislada⁶.

¿Todos los casos con EPI deben ser discutidos en Comité multidisciplinario?

La respuesta no es absoluta y dependerá de la experticia del grupo. Podríamos recomendar que los grupos menos experimentados sesionaran de forma periódica pues la discusión enriquece el conocimiento y el ejercicio docente, sin embargo, en la realidad nacional es poco probable llevar esto a cabo. Nosotros recomendamos que, en la medida de lo posible, se presenten en discusión todos aquellos casos que generen dudas sobre el diagnóstico, la necesidad de estudios complementarios o una decisión terapéutica que agreguen mayor costo tanto de recursos como riesgos para el paciente.

Un simple ejemplo resaltaré este punto: el patrón radiológico definitivo de NIU en la tomografía computada (TC) de tórax de alta resolución es altamente predictor de patrón NIU histológico, lo que permite obviar una biopsia quirúrgica. Por lo tanto, si no hay causas secundarias identificadas (drogas, exposiciones, enfermedades del tejido conectivo) un patrón típico de NIU en TC de alta resolución es diagnóstico de FPI⁸. Un patrón “NIU probable” (igual al definitivo, pero sin panal de abejas), también es sugerente de un patrón histológico de NIU, sobre todo, en adultos mayores con bronquiectasias por tracción profundas⁹. Sin embargo, la presencia de un patrón indeterminado o elementos alternativos para NIU deben levantar sospecha de otra enfermedad pulmonar intersticial como neumonitis por hipersensibilidad, NINE, sarcoidosis u otra¹⁰. La discusión en CMD de estos casos se hace fundamental.

La propuesta del último consenso internacional¹¹ es plantear la reunión del CMD en dos momentos del proceso: para definir necesidad de fibrobroncoscopia y/o biopsia quirúrgica y luego para definir diagnóstico final de trabajo con la información de la histología (Figura 1).

En estos casos el CMD puede proponer, estudios complementarios adicionales. La fibrobroncoscopia (FBC) para lavado bronquioloalveolar (LBA) y biopsias transbronquiales (BTB). El LBA es particularmente útil al demostrar linfocitosis ante diagnóstico diferencial de NHS y sarcoidosis o eosinofilia en neumonía eosinofílica. En general, en aquellos patrones radiológicos predominantemente periféricos se prefiere la biopsia quirúrgica por videotoracoscopia. En aquellas enfermedades intersticiales peribroncovasculares o difusas se puede empezar por fibrobroncoscopia para LBA y BTB.

El rendimiento diagnóstico de la BTB en la

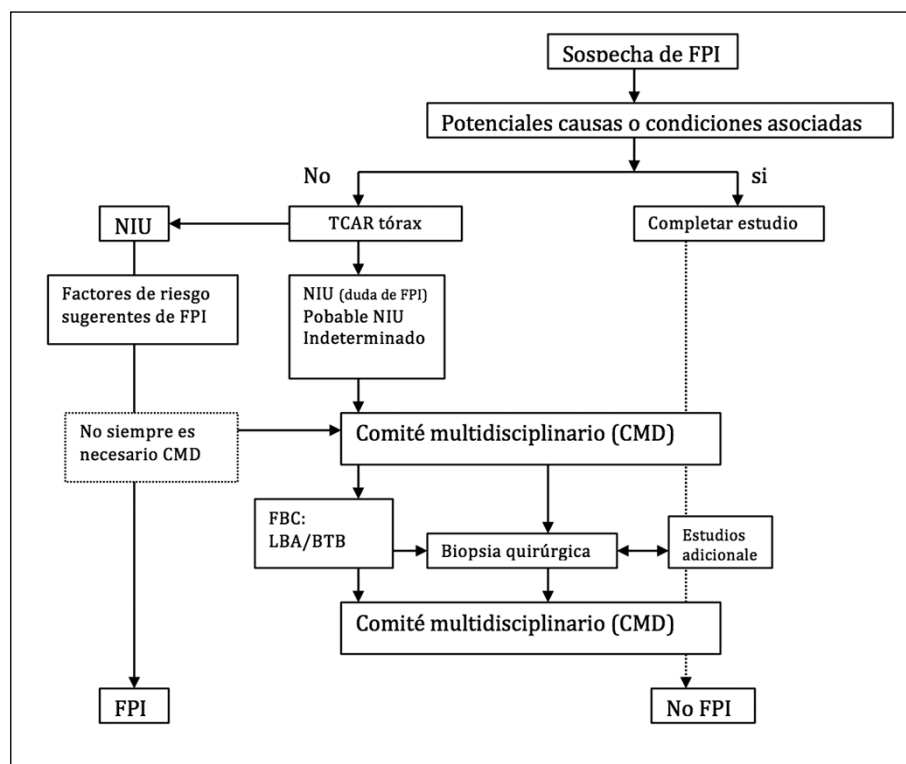


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de FPI (según Raghu, et al¹¹).

FPI es especialmente útil cuando hay sospecha de diagnósticos alternativos, como algunas NHS, la neumonía eosinofílica, la neumonía en organización o el cáncer (linfangitis carcinomatosa), la sarcoidosis o infección. En manos de expertos se logran obtener muestras adecuadas en 77,6% (IC95% 74,6-80,3%) y diagnósticos específicos en el 36% (IC95% 33,4-38,9%) casos. El resto son inespecíficos o inclasificables¹.

En los últimos años se ha desarrollado la técnica de criobiopsias pulmonares broncoscópicas¹² para obtención de muestras más grandes que las obtenidas en las transbronquiales clásicas. El reciente estudio COLDICE¹³, comparó el uso de criobiopsia vs biopsia por videotoracoscopia ambos asociadas a la evaluación por CMD. La adición de información de biopsia se consideró útil si cambiaba el diagnóstico de baja a alta confianza o definitivo, o proporcionaba un diagnóstico no anticipado. En 74% de los casos la criobiopsia aportó información y cambio de diagnóstico o terapia en el CMD y en 77% de la biopsias quirúrgicas. Este estudio mostró un alto nivel de concordancia entre ambos procedimientos, siempre apoyado con un CMD. Por lo que podría ser una opción a considerar, aunque aun con limitaciones en la implementación, el costo y la disponibilidad en centros.

Cuando la combinación de la información clínica, serológica y radiológica no permite llegar a un diagnóstico de confianza, se debe considerar la realización de una biopsia pulmonar quirúrgica por videotoracoscopia, si se piensa que su resultado va a influir en la decisión terapéutica.

Siempre es recomendable tomar muestras de múltiples lóbulos, evitando las áreas más severamente afectadas con fibrosis avanzada, probablemente no diagnóstica. La biopsia por videotoracoscopia debe evitarse en pacientes muy frágiles, con múltiples comorbilidades, con necesidad de oxígeno en reposo, con hipertensión pulmonar severa y DL_{CO} severamente reducida (< 35%)¹⁴. Se prefiere la técnica toracoscópica video-asistida en 2 o 3 lóbulos. El rendimiento para diagnóstico específico es de 88,2% (IC95% 86,9-89,4%). La Tabla 1 compara la frecuencia de complicaciones de las distintas formas de obtener histología utilizadas actualmente en paciente con EPI.

La combinación de la información emanada del análisis del patrón tomográfico y el histopatológico permite cruzarlos para decidir diagnósticos finales de FPI o no FPI (Tabla 2).

Alrededor de un 10% de casos que son clasificados como *inclasificables*. Esto se refiere a aquellos casos que el CMD encuentra conflictos insolubles entre los hallazgos clínicos, radiol-

Tabla 1. Comparación de complicaciones por procedimientos para obtener histopatología*

Complicaciones	Biopsia transbronquial	Criobiopsia	Biopsia quirúrgica
Infección respiratoria		0,7% (IC95% 0,2-2%)	6,5% (IC95% 5-9%)
Exacerbación		1,2% (IC95% 0,2-7%)	6,1% (IC95% 5-7%)
Neumotórax	10,2% (IC95% 4-22%)	16,5% (IC95% 14-20%)	
Fuga aérea prolongada	6,1% (IC95% 2-16,5%)	13,4% (IC95% 10-17%)	5,9% (IC95% 5-7%)
Cualquier sangrado		5,2% (IC95% 4-7%)	0,8% (IC95% 0,4-2%)
Sangrado significativo		0,7% (IC95% 0,3-2%)	0,2% (IC95% 0,04-1,2%)
Dolor neuropático			4,5% (IC95% 2-12,5%)
Curación tardía de herida			3,3% (IC95% 2-5,4%)
Mortalidad general	0%	2,7% (IC95% 2-4%)	3,5% (IC95% 3-4%)
Mortalidad relacionada al procedimiento		0,2% (IC95% 0,04-1,3%)	1,7% (IC95% 0,8-3,5%)

*Se presentan valores en porcentajes promedios de estudios agrupados, según Raghu et al¹¹.

Tabla 2. Diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática basado en patrones tomográficos e histológicos¹¹

Sospecha de FPI		Patrón histopatológico			
NIU		Probable NIU	Indeterminado	Alternativo	
Patrón tomográfico	NIU	FPI	FPI	FPI	Dg No FPI
	Probable NIU	FPI	FPI	FPI (probable)*	Dg No FPI
	Indeterminado	FPI	FPI (probable)*	Indeterminado para PFI**	Dg No FPI
	Alternativo	FPI (probable)*/ Dg No FPI	Dg No FPI	Dg No FPI	Dg No FPI

*FPI es diagnóstico (Dg) probable cuando está presente cualquiera de los siguientes:

- Bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción moderadas a severas (leves en 4 o más lóbulos incluyendo la lengua como lóbulo; o moderadas a severas en 2 o más lóbulos) en un hombre > 50 años o en una mujer > 60 años.
- Reticulación extensa (>30%) en TC tórax > 70 años.
- Aumento de neutrófilos y/o ausencia de linfocitosis en LBA.
- El CMD llega a un diagnóstico de confianza de FPI.

**En el caso indeterminado no es posible hacer un diagnóstico porque no se puede llegar a diagnóstico sin una biopsia adecuada y cuando la hay, puede ser reclasificada como un diagnóstico más específico, después de CMD y/o consultas adicionales.

gicos o histopatológicos o cuando por diversas razones no pueden realizarse procedimientos diagnósticos. El seguimiento de estos casos ha demostrado que tienen mejor sobrevida que los de NIU/FPI (HR 0,62, $p = 0,04$) y los factores independientes de sobrevida son la DL_{CO} ($p = 0,001$) y el puntaje de fibrosis en la radiología ($p = 0,02$)¹⁵.

Es importante recalcar que aunque existe una gran cantidad de literatura que informa sobre los beneficios del CMD para el diagnóstico de las EPI, y esto ha sido también nuestra experiencia de años, queda un debate considerable sobre qué constituye la mejor práctica o si existe un único

modelo ideal de CMD. Las recomendaciones de la guía dejan, por lo tanto, sin responder muchas preguntas relacionadas con la práctica de la DMD.

Es de destacar que, a pesar de muchos años de investigación que destaca los beneficios del diagnóstico multidisciplinario de la EPI, la pregunta fundamental de cómo se valida la precisión del diagnóstico multidisciplinario no ha recibido respuesta. Por ahora en nuestra opinión el CMD debe ser el pilar fundamental en la toma de decisiones clínicas en los pacientes con EPI, sobre todo cuando estos plantean un reto diagnóstico individual.

Bibliografía

- 1.- 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): 646-64.
- 2.- NICHOLSON AG, ADDIS BJ, BHARUCHA H, CLELLAND CA, CORRIN B, GIBBS AR, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 2004; 59: 500-5.
- 3.- FLAHERTY KR, TRAVIS WD, COLBY TV, TOEWS GB, KAZEROONI EA, GROSS BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722-7.
- 4.- AZIZ ZA, WELLS AU, HANSELL DM, BAIN GA, COPLEY SJ, DESAI SR, et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax* 2004; 59: 506-11.
- 5.- LEVI Y, ISRAELI-SHANI L, KUCHUK M, EPSTEIN SHOCHET G, KOSLOW M, SHITRIT D. Rheumatological assessment is important for Interstitial Lung Disease Diagnosis. *J Rheumatol* 2018; 45: 1509-14.
- 6.- WALSH SLF, WELLS AU, DESAI SR, POLETTI V, PICIUCCHI S, DUBINI A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557-65.
- 7.- WALSH SLF. Multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: current insights. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170002.
- 8.- LEDERER DJ, MARTÍNEZ FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1811-23.
- 9.- BROWNELL R, MOUA T, HENRY TS, ELICKER BM, WHITE D, VITTINGHOFF E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017; 72: 424-9.
- 10.- LYNCH DA, SVERZELLATI N, TRAVIS WD, BROWN KK, COLBY TV, GALVIN JG, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138-53.
- 11.- RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS JL, RICHELDI L, RYERSON CJ, LEDERER DJ, 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.
- 12.- TOMASSETTI S, WELLS AU, COSTABEL U, CAVAZZA A, COLBY TV, ROSSI G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745-52.
- 13.- TROY LK, GRAINGE C, CORTE TJ, WILLIAMSON JP, VALLELY MP, COOPER WA. Diagnostic accuracy of transbronchial for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2019; (published online Sept 29) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30342-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30342-X).
- 14.- HUTCHINSON JP, FOGARTY AW, MCKEEVER TM, HUBBARD RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States: 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1161-7.
- 15.- RYERSON C, URBANI T, RICHELDI L, MOONEY JJ, LEE LS, JONES KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750-7.

9. Tratamiento farmacológico en la fibrosis pulmonar idiopática. Drogas modificadoras de enfermedad

MATÍAS FLORENZANO V.* y FELIPE REYES C.**

Pharmacological treatment in the FPI. Disease modifying drugs

The natural history of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is heterogeneous and unpredictable. The course of the disease without treatment, is inevitably progressive, with a poor prognosis. Historical treatments have varied from corticosteroids and immunosuppressants (azathioprine, cyclophosphamide), to colchicine and N-acetylcysteine. In the last decades, multiple failed therapeutic trials have been carried out. However, since 2014 in the United States, Europe and other countries, two drugs, called antifibrotic therapy or disease modifiers, are approved for the treatment of IPF: nintedanib and pirfenidone. The purpose of antifibrotic therapy is to slow down the decline in lung function in patients with IPF up to 50%.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; pirfenidone; nintedanib; Immunosuppressive agents.

Resumen

La historia natural de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es heterogénea e impredecible. Aunque el curso de la enfermedad, sin tratamiento, es inevitablemente progresiva y de mal pronóstico. Los tratamientos históricos han variado desde corticosteroides e inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida), hasta colchicina y N-acetilcisteína. En las últimas décadas se han realizado múltiples ensayos terapéuticos fallidos. Sin embargo, desde el año 2014 en los Estados Unidos, Europa y otros países, dos drogas, denominadas terapia antifibrótica o modificadoras de la enfermedad, están aprobadas para el tratamiento de la FPI: nintedanib y pirfenidona. La terapia antifibrótica, tiene como objetivo enlentecer en hasta 50% la declinación de la función pulmonar en pacientes con FPI.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; pirfenidona; nintedanib; Agentes Inmunosupresores.

La historia natural de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es heterogénea e impredecible¹. Aunque el curso de la enfermedad, sin tratamiento, es inevitablemente progresiva, con mal pronóstico.

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento debe ser iniciado de forma oportuna, siendo fundamental preservar la función pulmonar y reducir los riesgos de exacerbaciones agudas².

Los tratamientos históricos han variado desde corticosteroides e inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida) hasta colchicina y N-acetilcisteína.

En las últimas décadas se han realizado múltiples ensayos terapéuticos fallidos. El estudio IFIGENIA evaluó la eficacia de N-acetilcisteína

(NAC), una sustancia precursora del antioxidante glutatión, en combinación con prednisona y azatioprina. Esta “triple terapia” redujo la disminución de función pulmonar al año en comparación con prednisona y azatioprina sola³. Sin embargo, la falta de una rama placebo, condujo a una evaluación posterior que fue el estudio PANTHER. Este fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de tres ramas⁴, que comparó la terapia combinada con prednisona, azatioprina y NAC, con NAC sola y placebo. La “triple terapia” se asoció con un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas, hospitalizaciones y eventos adversos graves. Hoy en día se considera un tratamiento perjudicial para los pacientes con

* Instituto Nacional del Tórax, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

** Coordinador Comisión de Enfermedades pulmonares intersticiales difusas, SER Chile. Hospital Clínico Universidad de Chile, Instructor Universidad de Chile. Santiago, Chile.

FPI. La rama NAC contra placebo se publicó posteriormente y no mostró efectos adversos graves, pero tampoco beneficios significativos en la reducción la función pulmonar⁵.

El sildenafil se ha estudiado en dos ensayos controlados aleatorizados en pacientes con FPI^{6,7}. En el estudio STEP-IPF, no se observaron beneficios para el desenlace primario: cambios en los metros recorridos en el test de caminata en 6 min, pero sí beneficios en algunos desenlaces secundarios en un subgrupo de pacientes, con disfunción de cavidades cardíacas derechas (DCD). En el segundo estudio, no hubo beneficio alguno. Recientemente se ha evaluado la eficacia de sildenafil en combinación con nintedanib en el estudio INSTAGE⁸ en pacientes con FPI avanzada (DLCO < 35%), cuyos resultados fueron negativos.

Desde el año 2014 en los Estados Unidos, Europa y otros países, dos drogas, denominadas terapia antifibrótica o modificadoras de la enfermedad, están aprobadas para el tratamiento de la FPI: nintedanib y pirfenidona.

La pirfenidona fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la FPI. Es una molécula pleiotrópica con propiedades antifibróticas, antiinflamatorias y antioxidantes. Se ha demostrado que bloquea las principales vías de transducción de señales relevantes para la fibrosis, incluidas las del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento de fibroblastos y la interleuquina uno beta (IL-1 β)⁹.

Nintedanib fue aprobado el 2014 para el tratamiento de la FPI. Es un inhibidor intracelular de las tirosina quinasas, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas¹⁰. Nintedanib inhibe la transformación de fibroblastos inducidos por TGF- β a miofibroblastos y la liberación de colágeno a partir de fibroblastos pulmonares estimulados por TGF- β .

La terapia antifibrótica, tiene como objetivo enlentecer la declinación de la función pulmonar, que se estima puede ocurrir en sobre el 90% de los pacientes en el transcurso de un año post diagnóstico¹¹. La capacidad vital forzada (CVF) cae en promedio entre 150-200 ml/año en pacientes con FPI¹², premisa válida también para pacientes que presentan función pulmonar conservada en el momento del diagnóstico.

Los estudios INPULSIS¹³ y ASCEND¹⁴ demostraron que, en sujetos con deterioro leve o moderado de la CVF, nintedanib y pirfenidona lograron enlentecer la caída de la CVF en hasta un 50% durante el primer año de tratamiento.

Los efectos demostrados de ambas drogas han sido consistentes a través de todos los subgrupos estudiados (edad, raza, género, uso concomitante de drogas y comorbilidades)^{15,16}, incluyendo pacientes con función pulmonar preservada^{17,18} o muy deteriorada^{19,20}.

En cuanto a los síntomas, la terapia antifibrótica no ha demostrado tener impacto en la disnea, tos, ni en la calidad de vida, en los estudios clínicos a 1 año, sin embargo, en registros de la vida real de más largo plazo sugieren cambios positivos en estos aspectos²¹.

En la actualidad el los EEUU, Europa y Latinoamérica alrededor de los 60% de los pacientes con FPI están recibiendo terapia antifibrótica. Las principales razones para no tratar a los pacientes son la falta de cobertura por seguros de salud de estas costosas drogas y la percepción de una parte de la comunidad médica de que los efectos adversos superan los beneficios clínicos^{22,23}.

La mayoría de los efectos adversos de las drogas modificadoras de enfermedad de FPI son de la esfera gastrointestinal. Para nintedanib es diarrea en un alrededor de 60% de los casos, pero que lleva a discontinuación de la droga en menos de 5%²⁴. Se recomienda hidratación, antidiarreicos como la loperamida y en algunos casos reducción de dosis, en la practica clínica gran parte de los pacientes presenta un cuadro autolimitado.

La pirfenidona se asocia a náuseas, fatiga y fotosensibilidad²⁵. La tasa de suspensión definitiva también es baja con su uso después de las comidas, disminución transitoria de dosis y uso de bloqueador solar.

Ambas drogas pueden producir aumento de las enzimas hepáticas, es importante la vigilancia estricta de estas, de forma mensual al menos los primeros tres meses.

El uso combinado de ambas drogas podría ejercer un efecto sinérgico y su perfil de tolerancia parece ser aceptable²⁶.

Recomendaciones en base a la evidencia disponible según metodología GRADE

1. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, ¿Se debería utilizar pirfenidona en lugar de tratamiento sintomático?

Recomendación 1: La comisión de enfermedades pulmonares intersticiales difusas de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias sugiere utilizar pirfenidona en lugar de tratamiento sintomático en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja)

Resumen de la evidencia

Identificamos 15 revisiones sistemáticas (RS)²⁷⁻⁴⁰ que contenían 5 estudios controlados aleatorizados (ECA) publicados en 4 artículos^{14,41-43} y ningún ECA adicional (Anexo 1, Apéndice 2).

Beneficios

El uso de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática reduce en 50% el deterioro de la capacidad vital forzada, comparado con pacientes semejantes que recibieron tratamiento sintomático. Además, aumenta la distancia que los pacientes pueden caminar en el test de caminata en 6 min, podría minimizar las exacerbaciones agudas y disminuir la cantidad de muertos en relación con el grupo con tratamiento sintomático en protocolos bien realizados con gran cantidad de pacientes. De hecho, al comparar el uso de pirfenidona con tratamiento sintomático, por cada 1.000 pacientes, mueren 24 menos en el grupo que recibió pirfenidona (RR 0,53, IC 95% 0,32 a 0,88), 109 menos tienen menor reducción de los metros caminados en el test de 6 min (RR 0,74 IC 95% 0,64 a 0,86), 27 personas menos no tendrán una exacerbación aguda (RR 0,59 IC95% 0,19 a 1,84), 115 personas menos no tendrán una disminución > 10% en su CVF (RR 0,63 IC95% 0,47 a 0,85) y 61 personas menos no verán empeorada su fibrosis (RR 0,64 IC95% 0,5 a 0,83).

Riesgos

Al utilizar pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, posiblemente aumentarán la cantidad de efectos adversos. Por cada 1.000 pacientes tratados con pirfenidona 8 más posiblemente tendrán eventos adversos serios (RR 1,02, IC95% 0,93 a 1,11) y 159 más posiblemente tendrán eventos adversos relacionados a la piel (RR 4,92; IC95% 2,1 a 11,53).

Justificación de la recomendación

El panel consideró que los posibles beneficios de la pirfenidona podrían sobrepasar los riesgos, por lo que hizo una recomendación condicional a favor de su uso.

Consideraciones de implementación

Pirfenidona, se encuentra disponible en Chile en posología de 267 mg y 200 mg. La dosis recomendada según los estudios clínicos es de 2.403 mg al día, por lo que es necesario el uso de 9 a 12 comprimidos por día según posología empleada. Es recomendable aumentar la dosis de forma progresiva para minimizar los efectos adversos, principalmente gastrointestinales. Recomenda-

mos un esquema progresivo por semana, por ejemplo: 1 comprimidos c/8 h la primera semana, 2 comprimidos c/8 h la segunda semana y 3 comprimidos c/8 h la tercera semana, en caso de utilizar la posología de 267 mg, si se utiliza la posología de 200 mg debe llegar a la cuarta semana a 4 comprimidos c/8 h. Siempre con las comidas.

Luego de haber alcanzado la dosis máxima, se recomienda control de pruebas hepáticas por riesgo a elevación de las enzimas hepáticas y repetir controles mensuales al menos los primeros tres meses del inicio de la terapia y luego cada 3-6 meses.

En general el perfil de seguridad de la droga es aceptable, son los efectos adversos gastrointestinales los mas frecuentes, que pueden disminuirse con un esquema progresivo. Es importante recordar la posibilidad de lesiones de piel por fotosensibilidad, por lo que se debe recomendar a todos los pacientes el uso de protector solar y cobertura de zonas expuestas.

2. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, ¿se debería utilizar Nintedanib en lugar de tratamiento sintomático?

Recomendación 2: La comisión de enfermedades pulmonares difusas de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias sugiere utilizar Nintedanib en lugar de tratamiento sintomático en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. (recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada)

Resumen de la evidencia

Identificamos ocho RS^{27-29,33,35,36,38,40} (4, 5 que contenían tres ECA en dos publicaciones^{13,44} y ningún ECA adicional (ANEXO 1, Apéndice 3).

Beneficios

El uso de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática posiblemente disminuirá la cantidad de muertes y posiblemente aumentará la distancia recorrida en el test de caminata en 6 min.

Por cada 1.000 pacientes que utilizan nintedanib, posiblemente, morirán 23 menos (RR 0,72 IC95% 0,47 a 1,08) y la distancia recorrida para el test de caminata 6 min, posiblemente, aumentará en 6,32 m (IC 95% 27,08 menos a 39,72 más).

Riesgos

El uso de Nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática posiblemente disminuirá la cantidad de eventos adversos serios. Por cada 1.000 pacientes en que se utiliza nintedanib,

posiblemente 3 menos tendrán eventos adversos serios (RR 0,99 IC95% 0,83 a 1,18).

Justificación de la recomendación

El panel consideró que los posibles beneficios del nintedanib podrían superar los riesgos. Sin embargo, el costo de éste es elevado, por lo que se hizo una recomendación condicional a favor del uso de nintedanib.

Consideraciones de implementación

Nintedanib se encuentra disponible en Chile, con dos posologías, 150 mg y 100 mg.

La dosis habitual es un comprimido de 150 mg 2 veces al día, administrado con 12 h de diferencia aproximadamente. En algunos casos según la tolerancia puede emplearse 100 mg dos veces por día.

Es recomendable tomarlo siempre con alimentos y a la misma hora.

Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de las enzimas hepáticas y diarrea, esta última habitualmente auto limitada los primeros tres meses de tratamiento, este efecto puede disminuirse utilizando concomitantemente anti-diarreicos.

Al igual que con pirfenidona, se recomienda control de pruebas hepáticas mensualmente los primeros tres meses.

Bibliografía

- 1.- LEY B, COLLARD HR, KING TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
- 2.- MAHER TM, STREK ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res* 2019; 20: 205.
- 3.- DEMEDTS M, BEHR J, BUHL R, COSTABEL U, DEKHUIJZEN R, JANSEN HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2292-42.
- 4.- RAGHU G, ANSTROM KJ, KING TE JR, LASKY JA, MARTÍNEZ FJ, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-977.
- 5.- MARTÍNEZ FJ, DE ANDRADE JA, ANSTROM KJ, KING TE JR, RAGHU G; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093-101.
- 6.- JACKSON RM, GLASSBERG MK, RAMOS CF, BEJARANO PA, BUTROUS G, GÓMEZ-MARÍN O, et al. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010; 188: 115-23.
- 7.- ZISMAN DA, SCHWARZ M, ANSTROM KJ, COLLARD HR, FLAHERY HR, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-8.
- 8.- KOLB M, RAGHU G, WELLS AU, BEHR J, RICHELDI L, SCHINZEL B, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1722-31.
- 9.- OKU H, SHIMIZU T, KAWABATA T, NAGIRA M, HIKITA I, UYAMA A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400-8.
- 10.- WOLLIN L, MAILLET I, QUESNIAUX V, HOLWEG A, RYFELL B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Med* 2014; 349: 209-20.
- 11.- RUSSELL AM, ADAMALI H, MOLYNEAUX PL, LUKEY PT, MARSHALL RP, RENZONI EA, et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 989-97.
- 12.- RAGHU G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701209.
- 13.- RICHELDI L, DU BOIS RM, RAGHU G, AZUMA A, BROWN KK, COSTABEL U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
- 14.- KING TE JR, BRADFORD WZ, CASTRO-BERNARDINI S, FAGAN EA, GLASPOLE I, GLASSBERG MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.
- 15.- COSTABEL U, INOUE Y, RICHELDI L, COLLARD HR, TSCHOEPE I, STOWASSER S, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178-85.
- 16.- NOBLE PW, ALBERA C, BRADFORD WZ, COSTABEL U, DU BOIS RM, FAGAN EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243-53.
- 17.- ALBERA C, COSTABEL U, FAGAN EA, GLASSBERG MK, GORINA E, LANCASTER L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48: 843-51.
- 18.- KOLB M, RICHELDI L, BEHR J, MAHER TM,

- TANG W, STOWASSER S, et al. Nintedanib in patients with pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72: 340-46.
- 19.- WUYTS WA, KOLB M, STOWASSER S, STANSEN W, HUGGINS JT, RAGHU R. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of $\leq 50\%$ of predicted value. *Lung* 2016; 194: 739-43.
 - 20.- COSTABEL U, ALBERA C, GLASSBERG MK, LANCASTER LH, WUYTS WA, PETZINGER U, et al. Effect of pirfenidone in patients with more advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019; 20: 55.
 - 21.- GLASPOLE IN, CHAPMAN SA, COOPER WA, ELLIS SJ, GOH NS, HOPKINS PM, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the Australian IPFR. *Respirology* 2017; 22: 950-6.
 - 22.- MAHER TM, SWIGRIS JJ, KREUTER M, WIJSENBECK M, CASSIDY N, IRELAND L, et al. Identifying barriers to idiopathic pulmonary fibrosis treatment: a survey of patient and physician views. *Respiration* 2019; 96: 514-24.
 - 23.- CARO F, BUENDÍA ROLDÁN I, CURBELO P, KAIRALLA R, MEJÍA M, NORIEGA L, et al. Grupo de estudio REFIPI. Tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática en la vida real: Resultados parciales del Registro Latinoamericano. In: Poster presented at the Asociacion Latinoamericana de Torax Congress; 2019.
 - 24.- CORTE T, BONELLA F, CRESTANI B, DEMEDTS MG, RICHELDI L, COECK C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2015; 16: 116.
 - 25.- LANCASTER LH, DE ANDRADE JA, ZIBRAK JD, PADILLA ML, ALBERA C, NATHAN SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26 (146): pii: 170057.
 - 26.- VANCHERI C, KREUTER M, RICHELDI L, RYERSON CJ, VALEYRE D, GRUTTERS JC, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 356-63.
 - 27.- LOVEMAN E, COPLEY VR, SCOTT DA, COLQUITT JL, CLEGG AJ, O'REILLY KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis - a network meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2015; 15 (1): 37.
 - 28.- LOVEMAN E, COPLEY VR, COLQUITT JL, SCOTT DA, CLEGG AJ, JONES J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Infect Dis* 2014; 15: 63. Epub 2014/11/21.
 - 29.- LOVEMAN E, COPLEY VR, COLQUITT J, SCOTT DA, CLEGG A, JONES J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19 (20): i-xxiv, 1-336. Epub 2015/03/12.
 - 30.- COOPER K, MENDES D, PICOT J, LOVEMAN E. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A Single Technology Appraisal. SHTAC. 2012.
 - 31.- BAJWAH S, ROSS JR, PEACOCK JL, HIGGINSON IJ, WELLS AU, PATEL AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax* 2013; 68 (9): 867-79.
 - 32.- SPAGNOLO P, DEL GIOVANE C, LUPPI F, CERRI S, BALDUZZI S, WALTERS EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010 (9): CD003134.
 - 33.- ROCHWERG B, NEUPANE B, ZHANG Y, GARCÍA CC, RAGHU G, RICHELDI L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC medicine* 2016; 14 (1): 18.
 - 34.- ARAVENA C, LABARCA G, VENEGAS C, ARENAS A, RADA G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0136160.
 - 35.- POTTS J, YOGARATNAM D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother* 2013; 47 (3): 361-7.
 - 36.- ATKINS CP, LOKE YK, WILSON AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med* 2014; 108 (2): 376-87.
 - 37.- CANESTARO WJ, FORRESTER SH, RAGHU G, HO L, DEVINE BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2016; 149 (3): 756-66. Epub 2016/02/03.
 - 38.- IQWiG. [Pirfenidone - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment)]. 2011. Report No.
 - 39.- ROGLIANI P, CALZETTA L, CAVALLI F, MATERA MG, CAZZOLA M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; 40: 95-103.
 - 40.- JIANG C, HUANG H, LIU J, WANG Y, LU Z, XU Z. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47024.
 - 41.- FLEETWOOD K, MCCOOL R, GLANVILLE J, EDWARDS SC, GSTEIGER S, DAIGL M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23 (3-b Suppl): S5-S16. Epub 2017/03/14.
 - 42.- NOBLE PW, ALBERA C, BRADFORD WZ, COSTABEL U, GLASSBERG MK, KARDATZKE D.

- Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377.
- 43.- AZUMAA, NUKIWA T, TSUBOI E, SUGA M, ABE S, NAKATA K. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 1040-7.
- 44.- TANIGUCHI H, EBINA M, KONDOH Y, OGURA T, AZUMA A, SUGA M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
- 45.- RICHELDI L, COSTABEL U, SELMAN M, KIM DS, HANSELL DM, NICHOLSON AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.

10. Terapias adyuvantes a la terapia antifibrótica en la fibrosis pulmonar idiopática. Importancia del manejo multidisciplinario

ÁLVARO UNDURRAGA P.*, FELIPE REYES C.**, JOSÉ LUIS VELÁSQUEZ M.***, CLAUDIA AZÓCAR B.****, HERNÁN CABELLO A.*****, MIGUEL AGUAYO C.*****
MANUEL VARGAS D.***** y DANIELA MATURANA S.***** y DANIELA DÍAZ H.*****

Adjuvant therapies to antifibrotic therapy in IPF. Importance of multidisciplinary management

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterized by reduced functional capacity, dyspnea and exercise-induced hypoxia, which decreases tolerance to exertion and limits the ability to perform daily activities. Comorbidities are frequent and their presence contribute to worsening quality of life and increased mortality. Therefore, in addition to antifibrotic therapies, patients with IPF benefit of a comprehensive approach to care that may include: screening, diagnosis and treatment of comorbidities, admission to research protocols, symptomatic management, palliative care, supplementary oxygen, pulmonary rehabilitation, education and support by a multidisciplinary team.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Comorbidity; Quality of Life; Palliative Care; Oxygen; Patient Care Team.

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se caracteriza por presentar una capacidad funcional reducida, disnea e hipoxia inducida por el ejercicio, lo que disminuye su tolerancia al esfuerzo y limita su capacidad de realizar actividades diarias. Las comorbilidades son frecuentes y su presencia contribuyen al empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. Por lo anterior, es que además de las terapias antifibróticas, los pacientes con FPI se benefician de un enfoque integral de la atención que puede incluir: pesquisa, diagnóstico y tratamiento de comorbilidades, ingreso a protocolos de investigación, manejo sintomático, cuidados paliativos, oxígeno suplementario, rehabilitación pulmonar, educación y apoyo por un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Comorbilidad; Calidad de Vida; Cuidado Paliativo; Oxígeno; Equipo de Cuidado de Pacientes.

-
- * Profesor Adjunto Universidad de Chile. Instituto Nacional del Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
 - ** Coordinador Comisión de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas, SER Chile. Hospital Clínico Universidad de Chile. Instructor Universidad de Chile. Santiago, Chile.
 - *** Hospital San Juan de Dios. Clínica Hospital del Profesor. Docente Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.
 - **** Jefe Sección Enfermedades Respiratorias, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Concepción. Clínica Universitaria de Concepción. Concepción, Chile.
 - ***** Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.
 - ***** Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción. Profesor asistente Universidad de Concepción. Concepción, Chile.
 - ***** Sala ERA, Hospital E. Torres G. Iquique, Chile.
 - ***** Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz, La Florida. Santiago, Chile.
 - ***** Clínica BUPA (British United Provident Association) Santiago, Chile.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se caracteriza por presentar una capacidad funcional reducida, disnea e hipoxia inducida por el ejercicio¹. Las personas con FPI experimentan con frecuencia falta de aire, lo que disminuye su tolerancia al esfuerzo y limita su capacidad de realizar actividades diarias. Además, los pacientes reportan niveles bajos de actividad física y vitalidad y a su vez, altos niveles de disnea y fatiga, lo que determina una peor calidad de vida². Por otro lado, las comorbilidades son comunes, su presencia contribuye al empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad³.

Por lo anterior es que además de las terapias antifibróticas, los pacientes con FPI se benefician de un enfoque integral de la atención que puede incluir: pesquisa, diagnóstico y tratamiento de comorbilidades, ingreso a protocolos de investigación, manejo sintomático, cuidados paliativos, oxígeno suplementario, rehabilitación pulmonar, educación y apoyo por un equipo multidisciplinario.

Comorbilidades

Como se describe en las guías de la ATS/ERS/ALAT/JRS 2018, los pacientes con FPI tienen comorbilidades clínicas y subclínicas, la identificación temprana y el tratamiento de las comorbilidades significativas pueden traducirse en una mejoría de la calidad de vida, pronóstico y eventualmente supervivencia.

1) Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Comorbilidad reportada entre 30 a 86%, según el método empleado para su detección, ecocardiograma o cateterismo cardiaco derecho. Su presencia confiere peor pronóstico, disminución en la capacidad de ejercicio, hipoxemia y aumento de mortalidad.

El ecocardiograma permite estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), así como alteraciones estructurales y funcionales del ventrículo derecho. El cateterismo cardiaco se reserva en caso de duda diagnóstica, por lo que se realiza en porcentaje menor de los casos⁴.

El uso de oxígeno suplementario y el trasplante pulmonar son las terapias para HAP que tienen más evidencia. Se ha explorado el beneficio de sildenafil en estos pacientes en diferentes estudios. El estudio STEP-IPF⁵ no mostró beneficio significativo en desenlace medido de mejoría en > 20% en distancia en caminata de 6 min (C6M), aunque mejoró mediciones de disnea y calidad de vida en algunos pacientes con disfunción cardíaca

derecha (DCD). Recientemente en un análisis de subgrupo del estudio INSTAGE⁶ en pacientes con FPI y DL_{CO} < 35% no se encontró diferencias significativas en los efectos de nintedanib más sildenafil *versus* nintedanib solo, en los cambios en cuestionario de SGRQ y CVF entre pacientes con o sin signos ecocardiográficos de DCD. Solo se encontraron diferencias en los valores de BNP (*brain natriuretic peptide*) mayor en los pacientes con DCD⁷. No existe evidencia actualmente para recomendar una terapia específica en estos pacientes.

2) Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)

El síndrome combinado, tiene relación directa con el consumo de tabaco, 70% a 80% de los pacientes con FPI tiene historia de tabaquismo importante. Sin embargo, no todos presentan esta combinación. Se caracteriza en la tomografía computada de alta resolución: TCAR de tórax por la presencia de enfisema en lóbulos superiores y fibrosis pulmonar en lóbulos inferiores. La prevalencia es variable entre el 6 a 67% en distintas series.

Característicamente las pruebas de función pulmonar muestran CPT y CVF relativamente conservadas, con DL_{CO} disminuida desproporcionadamente (más de 1,5 veces).

Se ha observado en este grupo de pacientes, una mayor prevalencia de hipertensión pulmonar y peor pronóstico, por lo que algunos autores lo consideran un fenotipo diferente. Sin embargo, en la actualidad no existen guías diagnósticas o de manejo específico⁸.

3) Cáncer pulmonar

Los pacientes con FPI tienen 5 veces más riesgo de desarrollar una neoplasia broncogénica pulmonar. Su frecuencia se estima entre un 3 a 22% mayormente en hombres fumadores y en especial en los portadores de síndrome combinado CFPE. La morbimortalidad es elevada con supervivencia inferior a 30% el primer año. En un estudio de 103 pacientes con FPI el 20,4% desarrolló cáncer de pulmón durante un período de observación de hasta 10 años con una incidencia acumulativa creciente con la duración del seguimiento⁹. Los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico, quimioterapia y/o radioterapia, tienen mayor morbilidad e incidencia de exacerbaciones agudas. Estudios recientes han sugerido que los antifibróticos previos a la terapia oncológica, pudieran tener un papel en disminuir las complicaciones asociadas al tratamiento¹⁰.

4) Trastornos respiratorios del sueño

Se estima que los trastornos respiratorios del sueño se producen en aproximadamente el 20% de los adultos mayores y que parece aumentar con la edad. Existe evidencia creciente de la importancia de estos trastornos en patologías pulmonares crónicas. Similar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en FPI los trastornos respiratorios del sueño podrían tener implicancias en la calidad de vida e incluso en el pronóstico de la enfermedad. Investigaciones han demostrado que el síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) está presente en el 58-88% de los pacientes con FPI (68% con SAHOS moderada a grave)¹¹.

La hipoxia nocturna, el SAHOS y el síndrome de piernas inquietas, son los trastornos respiratorios del sueño más frecuentemente reportados. Contrario a lo que podría pensarse, la disminución de los volúmenes pulmonares reduce la estabilidad de las vías respiratorias superiores y aumenta la resistencia de las vías respiratorias altas. Estos cambios pueden facilitar su colapso, especialmente durante el sueño REM, cuando la capacidad residual funcional se reduce aún más debido a la inactividad de los músculos intercostales.

El SAHOS en FPI no solo afecta la calidad de vida o tiene influencia directa en el desarrollo de la HAP, sino que también aumenta el reflujo gastroesofágico y podría acelerar la progresión de la enfermedad debido al estrés oxidativo de la hipoxemia³. Además, el SAHOS se relaciona con la morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular.

El tratamiento eficaz con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés) en pacientes con FPI y SAHOS ha mostrado una mejora significativa en la calidad de vida, aunque aún se requieren más estudios para evaluar los posibles beneficios en la progresión y mortalidad de la enfermedad¹².

5) Comorbilidades cardiovasculares

La enfermedad coronaria es frecuente, descrita en hasta 25% de los pacientes con FPI, dada la alta prevalencia en adultos mayores y con antecedentes de tabaquismo. En pacientes sintomáticos está indicado el estudio coronario dirigido. Las calcificaciones en las arterias coronarias como hallazgo en TCAR de tórax, se asocia con aterosclerosis y daño de la pared del vaso, estos hallazgos pueden ser útiles para establecer un pronóstico de eventos coronarios a futuro¹³.

6) Comorbilidades metabólicas

Los trastornos metabólicos, especialmente diabetes mellitus son comorbilidades frecuentes. En diferentes series se estima que la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con FPI fluctúa entre un 10 y 39% en comparación de alrededor del 8% en la población general¹⁴. Podría pensarse que el uso de corticoides, terapia estándar hasta el estudio PANTHER, influiría en la alta prevalencia, sin embargo, estos resultados son constantes al excluir a los usuarios de corticoides sistémicos. Aunque los mecanismos causales no son claros, estudios de cohorte poblacional han demostrado que la diabetes mellitus podrían contribuir a la fisiopatología de esta enfermedad y podría considerarse un determinante pronóstico importante de la FPI, sin embargo, el posible impacto del tratamiento y prevención no se conoce.

7) Reflujo gastroesofágico (RGE)

Recomendaciones, según revisión de la evidencia y metodología GRADE

¿Se debería realizar tratamiento del RGE en lugar de no hacer nada para el tratamiento de la FPI?

Recomendación 3: La comisión de enfermedades pulmonares difusas de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias sugiere NO utilizar tratamiento farmacológico antirreflujo de rutina en todos los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja)

Consideraciones de subgrupo: Pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático y fibrosis pulmonar idiopática podrían beneficiarse del tratamiento

Resumen de la evidencia

No se identificaron revisiones sistemáticas (RS) que contestaran esta pregunta, por lo que se realizó una búsqueda de estudios primarios, en la cual se seleccionaron tres estudios observacionales¹⁵⁻¹⁷. En el (Anexo 1, Apéndice 4), se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD).

Beneficios

El uso de tratamiento antirreflujo en pacientes con fibrosis pulmonar podría disminuir las muertes, la progresión de la enfermedad y podría minimizar la cantidad de personas con disminución absoluta mayor al 10% en la CVE.

Por cada 1.000 pacientes que utilizan tratamiento antirreflujo podrían presentar progresión de su enfermedad 45 personas menos (OR = 0,82 IC95% 0,65 a 1,04), disminuir 13 muertes de cada 1.000 (OR = 0,8 IC95% 0,52 a 1,21) y 31 personas menos podrían presentar disminución absoluta mayor al 10% en su CVF (OR = 0,76 IC95% 0,54 a 1,07).

Riesgos

El uso de tratamiento antirreflujo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática podría aumentar las infecciones pulmonares. Por cada 1.000 pacientes con fibrosis pulmonar que reciben tratamiento antirreflujo de rutina, 30 más podrían tener una infección pulmonar (OR = 1,91 IC95% 1,04 a 3,52).

Justificación de la recomendación

El panel consideró que tanto los beneficios como los riesgos del uso de tratamiento antirreflujo en pacientes asintomáticos con fibrosis pulmonar idiopática son pequeños y que el balance entre ambos se inclina a no utilizar el tratamiento.

Consideraciones de implementación

El uso de la terapia anti RGE, como se explico anteriormente ha mostrado escasos beneficios en disminuir el deterioro de la función pulmonar. Por el contrario, se ha asociado en estudios recientes a aumento de infecciones respiratorias.

En la actualidad no se recomienda el tratamiento anti RGE con inhibidores de bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol o esomeprazol) o terapia anti H₂ (famotidina y ranitidina) en los pacientes que no presentan síntomas asociados a RGE.

Actualización 2019

A pesar de que la FPI no está centrada en vía aérea, existe evidencia acumulada respecto a que la aspiración de contenido gástrico puede ser un mecanismo agravante importante en esta enfermedad y otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI)¹⁸. El reflujo gastroesofágico es frecuente en la FPI (hasta el 90%) y a menudo es silencioso. En una serie consecutiva de pacientes con FPI, el reflujo confirmado por impedanciometría esofágica-pHmetría 24 h fue más frecuente en la FPI (en comparación con controles y otras EPI), con correlaciones significativas entre la puntuación de fibrosis en TCAR y el número de eventos de reflujo distal¹⁹. Además, tanto pepsina como ácidos biliares de muestras de lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con FPI se detectaron comúnmente y

las concentraciones fueron significativamente más altas que las detectadas en pacientes con otras EPI y sujetos de control¹⁷. Sin embargo, en estos estudios, la bilis se detectó mediante ensayos enzimáticos que no se han validado, específicamente para la medición en líquido del lavado broncoalveolar²⁰, por lo tanto, se debe tener precaución al interpretar los resultados.

En las exacerbaciones agudas de FPI (EA-FPI), la aspiración gástrica es posiblemente un mecanismo contribuyente. Los patrones de lesión histológica observados en EA-FPI son los de daño alveolar difuso con grados variables de neumonía en organización²¹, que son manifestaciones reconocidas de síndromes de aspiración. Esa aspiración es un precipitante potencial de EA-FPI con el apoyo de una serie de casos y controles, en la que LBA de los pacientes que ingresaron por EA-FPI tenían concentraciones más altas de pepsina en comparación con los controles con FPI estables²². Los niveles de pepsina en LBA se correlacionaron con reticulación en TCAR pero no predijeron supervivencia.

Algunas series de estudios observacionales han demostrado un beneficio clínico o espirométrico asociado con la terapia antirreflujo. En una cohorte de 204 pacientes con FPI seguidos en dos centros académicos, el 34% de los pacientes tenían síntomas de RGE, el 45% informó antecedentes de RGE y el 47% informó el uso de medicamentos relacionados con RGE; todos estos factores se asociaron con una mejor supervivencia en el análisis no ajustado²³. Después del ajuste, la única variable relacionada con RGE asociada con una mejor supervivencia fue el uso de medicamentos para la RGE (razón de riesgo de 0,47, p = 0,03), ya sea inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂²³. De manera similar, al analizar los sujetos con placebo de tres ensayos clínicos prospectivos realizados por la IPF Clinical Research Network, la terapia antiácida se asoció de forma independiente con una disminución más lenta de la capacidad vital forzada (CVF) a las 30 semanas. Basado en esta evidencia, es que en las Guías ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 de tratamiento de FPI se recomendó condicionalmente (con “muy baja confianza en las estimaciones del efecto”) el uso de la terapia antiácida en pacientes con FPI²⁴.

Sin embargo, información posterior de otras cohortes recolectadas prospectivamente no han demostrado consistentemente un beneficio para la terapia antirreflujo, incluso sugieren un posible mayor riesgo de infecciones respiratorias^{15,25}. Hay varios estudios clínicos en curso que intentan dilucidar la incógnita. En un ensayo controlado

aleatorio, doble ciego y en un solo centro, el omeprazol dos veces al día durante 3 meses condujo a una reducción significativa (39% menor) en la frecuencia de tos medida objetivamente, con aumento no significativo en la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio inferior (26% vs 14%) y disminución leve pero preocupante del volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF₁) y CVF²⁶.

El reconocimiento de que el reflujo gástrico y la microaspiración no se trata solo de la acidez gástrica llevó a un estudio aleatorizado multicéntrico que investigó el papel de la cirugía antirreflujo en pacientes con FPI (CVF $\geq$ 50%) con reflujo ácido confirmado objetivamente (puntaje DeMeester $\geq$ 14,7)²⁷. Aunque este fue un estudio negativo, las tendencias fueron favorables a las 48 semanas para CVF, mortalidad y exacerbaciones agudas. El estudio también demostró que la cirugía antirreflujo podría realizarse de forma segura en pacientes con FPI cuidadosamente seleccionados²⁷.

Hasta que se disponga de más datos, la decisión de tratar el reflujo en pacientes con FPI, ya sea farmacológica o quirúrgica, debe individualizarse y sopesarse cuidadosamente.

8) Depresión

La depresión y la ansiedad son altamente frecuentes en patologías crónicas y conllevan un aumento en morbilidad. En la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se ha comunicado que entre el 10 y el 60% están deprimidos y entre el 10 y el 19% son víctimas de la ansiedad. No sabemos de estadísticas semejantes en FPI, sin embargo, se estima una incidencia creciente 1,5 a 7 veces más probable que en población normal, con un alto impacto en la calidad de vida, por lo que la detección activa de esta comorbilidad es recomendada²⁸.

II. Manejo sintomático

Es importante priorizar los síntomas y al tratarlos ser específico acerca de las drogas, las dosis, los tiempos y los resultados esperados. Muchos de estos enfermos son de edad avanzada y, por lo tanto, debe ponerse especial atención en las comorbilidades, polifarmacia y en los posibles efectos adversos de los tratamientos.

Hay dos síntomas fundamentales en esta enfermedad que son la tos y la disnea.

1) Tos

Es universal, pero hay un grupo de pacientes en que la tos es extremadamente molesta y

constante. En primer lugar, debe descartarse y/o tratarse otras causas que a menudo coexisten en estos pacientes y que pueden ser responsables de la tos o participar en su origen. Ejemplos de ello son el RGE, la apnea de sueño, la EPOC, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la sinusitis crónica, el síndrome de tos de vía aérea superior, el cáncer pulmonar o la infección respiratoria.

La tos crónica tiene diversos recursos terapéuticos de los cuales podemos echar mano para el manejo. La terapia convencional incluye la codeína especialmente pura (10-20 mg cada 4-6 h, no sobrepasar 120 mg en 24 h, es importante recordar que múltiples jarabes disponibles en el comercio que contienen codeína incluyen también otros componentes que pueden ser perjudiciales en pacientes añosos.

Sus efectos adversos principales son la náusea, los vómitos, el estreñimiento y la tolerancia. Puede ser adictiva. El dextrometorfano es también útil cuando se dispone de él, sin embargo, en Chile actualmente no se encuentra disponible. Ocasionalmente un ensayo con dosis bajas de prednisona suele ser útil para sedar la tos, pero si luego de dos semanas no hay efecto, es preciso suspenderla, debido a los riesgos ya conocidos en el estudio PANTHER²⁹.

La talidomida es un potente fármaco inmunomodulador, antiinflamatorio y antiangiogénico, se utiliza actualmente como tratamiento eficaz en el mieloma múltiple, síndromes mielodisplásico entre otros. La talidomida, se ha explorado en el manejo de la tos en pacientes con FPI³⁰ en dosis de 50 a 100 mg 1 vez al día, con buenos resultados. En la práctica clínica se ha reservado en última instancia, en los pacientes refractarios a tratamientos convencionales dado los efectos adversos importantes como cefalea, somnolencia, bradicardias extremas, disnea brusca, dolor torácico, incluso riesgo protrombótico.

La gabapentina, es otro fármaco empleado en el manejo de la tos, en dosis 300-1.800 mg con menor eficacia que el anterior pero un mejor perfil de seguridad³¹.

La literatura ha publicado algunos antitusígenos que no disponemos como el cromolin sódico en altas dosis nebulizado y un inhibidor de kinasas: el omipalisib (GSK 2126458).

Otro recurso excepcional pero del cual hemos tenido ocasionales buenos resultados es el sulfato de morfina en dosis de 5 a 10 mg cada 12 h.

La terapia anti-fibrótica no ha demostrado cambios en los síntomas en los estudios clínicos. Sin embargo, en los estudios de vida real, la pifenidona ha demostrado mejoría en la tos³².

2) Disnea

En etapas tempranas se describe en un 20%, sin embargo, en las etapas avanzadas todos los pacientes la padecen debido al aumento de la demanda ventilatoria que tienen estos pacientes. Al igual que en la tos, otras comorbilidades pueden influir o aumentar la disnea: la debilidad muscular, el aumento de peso, la hipertensión pulmonar, el SAHOS y aún causas psicopatológicas deben ser consideradas como causantes o colaboradores de la disnea.

Hay poca evidencia en la literatura con la terapia farmacológica³³. Sin embargo, en base a la experiencia clínica hemos tenido muy buenos resultados ocasionales con la morfina que al igual que la tos puede ser un recurso de gran utilidad.

Otro recurso útil como paliativo en las crisis de disnea es el uso de ventiladores manuales colocados a 15 cm de la nariz. Hay un autor que ha propuesto una curiosa explicación sobre este resultado del chorro de aire en nariz que “engañaría al cerebro” logrando alivio de la disnea³⁴.

III. Oxigenoterapia

Recomendaciones, según revisión de la evidencia y metodología GRADE.

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que presenten hipoxemia o hipertensión pulmonar, ¿se debería utilizar oxígeno?

Recomendación 4: En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que presenten hipoxemia (en reposo, ejercicio o durante el sueño) o bien hipertensión pulmonar, la comisión de enfermedades pulmonares difusas sugiere el uso de oxígeno por sobre aire ambiental (recomendación condicional basada en certeza baja de los efectos)

Resumen de la evidencia

Identificamos una revisión sistemática relevante para la pregunta³⁵. Esta revisión identificó tres³⁶⁻³⁸ estudios aleatorizados evaluando el uso de oxígeno *versus* aire ambiental. En total, en los tres estudios, se incluyó a 98 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y desaturación al ejercicio (Anexo 1, apéndice 5), se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD)).

Beneficios

Reanalizando la información de los estudios identificados en la revisión sistemática, encontramos que el uso suplementario de oxígeno podría llevar a una reducción de la intensidad de disnea

de 0,06 unidades medida en la escala de Bohr (IC 95% 0,24 menor a 0,13 más alto). La escala de Bohr evalúa la disnea con puntajes de 1 a 10, donde los puntajes más altos se traducen en mayor disnea. La diferencia mínima observada es de 1 punto³¹, lo cual sugiere que la diferencia encontrada de 0,06 unidades es probablemente trivial.

En opinión del panel, los pacientes podrían sentirse aliviados con el uso de oxígeno, lo que podría traer consigo una mejoría de la calidad de vida y una mejor tolerancia al esfuerzo. Sin embargo, esto no ha sido adecuadamente estudiado.

Riesgos

No se identificaron riesgos asociados al uso de oxígeno.

Justificación de la recomendación

El panel consideró que el uso de oxígeno podría ayudar a disminuir los síntomas del paciente en un contexto en que no hay muchas alternativas efectivas. No obstante, hay incertidumbre sobre la efectividad real del oxígeno en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Consideraciones de implementación

Los programas de oxígeno domiciliario en Chile son gestionados principalmente para EPOC, con indicaciones precisas y demostradas por evidencia sólida. Fibrosis pulmonar no tiene indicación clara ni evidencia específica que muestre los beneficios. En la práctica clínica habitual, se utiliza oxígeno domiciliario de forma continua en aquellos pacientes que cumplen criterios de hipoxemia crónica y en reposo. Sin embargo, la indicación de oxígeno durante el ejercicio es más controversial y no existe evidencia que lo respalde.

En Chile, ya que la fibrosis pulmonar no se encuentra dentro del grupo de patologías GES, la indicación de oxígeno domiciliario debe ser financiado por el paciente o en algunas ocasiones por el hospital público en el cual se controla el paciente.

Actualización 2019

La oxigenoterapia por largo tiempo (OTLT) es aquella utilizada durante al menos 15-18 h por día para pacientes con hipoxemia en reposo. Los estudios NOTT y *MRC trial*, ambos en pacientes con EPOC y publicados hace más de 30 años, han proporcionado evidencia suficiente del beneficio en supervivencia con OTLT en la EPOC^{39,40}. Sin embargo en pacientes con FPI la evidencia no es tan clara: una revisión Cochrane el 2016 con 3 trabajos incluidos con oxigenoterapia ambulatoria

(OTA) o en cortos pulsos no declaró suficiente información para respaldar ni rechazar su utilidad en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales³⁵.

La OTA, implica el uso de un dispositivo portátil de suministro de oxígeno durante el ejercicio o las actividades de la vida diaria. Esta terapia puede indicarse en aquellos pacientes que presentan caída en la SpO₂ con el ejercicio a < 80% durante ≥ 5 min y/o < 90% durante ≥ 10 s⁴¹. Esta terapia se puede recetar como una intervención independiente para pacientes con hipoxemia de esfuerzo aislada o como un suplemento a un concentrador de oxígeno estacionario para OTLT.

En estudios de laboratorio, la oxigenoterapia suplementaria en ejercicio, ha demostrado mejorar el rendimiento del ejercicio durante las pruebas de laboratorio y reducción en la disnea de esfuerzo⁴². Sin embargo en estudios de vida real estos resultados no han logrado reproducirse. El estudio AmbOx⁴³ no mostró cambios clínico significativos, pero si en el cuestionario de calidad de vida de King's Brief (K-BILD).

A pesar de la evidencia clínica, las guías clínicas actuales recomiendan el uso de oxígeno OTLT para pacientes con EPI con hipoxemia significativa en reposo, definida como PaO₂ en reposo ≤ 55 mmHg o 56-59 mmHg con evidencia de hipoxemia crónica (cor pulmonar, policitemia e/o hipertensión pulmonar). En contraste, las recomendaciones para OTA varían sustancialmente entre las diferentes guías clínicas, se recomienda considerar el uso de OTA en pacientes con EPI que experimentan disnea o limitación de ejercicio debido a la desaturación de esfuerzo⁴⁴. Parece relevante considerar las desaturación de oxígeno nocturna: valores mayores a un 10% del tiempo total del sueño con saturación de O₂ < 90% está asociado al desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Estos hallazgos resaltan la necesidad de realizar estudios nocturnos de oxigenoterapia para evaluar los efectos sobre la HAP y la mortalidad de sujetos con EPI con desaturaciones de oxígeno nocturnas⁴⁵. Aunque es necesaria la evaluación caso a caso y la disponibilidad de recursos, dado la escases de evidencia clínica en esta área.

IV. Rehabilitación respiratoria

Recomendaciones, según revisión de la evidencia y metodología GRADE

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, ¿debería usarse rehabilitación pulmonar vs manejo convencional sin rehabilitación?

Recomendación 5: En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, la comisión de enfermedades pulmonares difusas sugiere realizar rehabilitación pulmonar en vez de manejo convencional sin rehabilitación (recomendación condicional basada en certeza baja de los efectos)

Resumen de la evidencia

No identificamos ninguna revisión sistemática relevante a la pregunta, por lo que se hizo una búsqueda de estudios primarios. En ella identificamos 4 estudios aleatorizados⁴⁶⁻⁴⁹, con evaluación de 3 a 12 semanas de ejercicios supervisados en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Anexo 1, apéndice 5), se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD)).

Beneficios

Ninguno de los estudios identificados reportó el efecto de la rehabilitación pulmonar en la mortalidad o en la frecuencia de complicaciones. No obstante, es probable que la rehabilitación pulmonar reduzca los síntomas globales medidos mediante el *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (MD 8,1 menor, IC 95% 10,7 a 5,4 menos). Este instrumento evalúa síntomas en una escala de 1 a 100, donde los puntajes más bajos representan una menor sintomatología. Diferencias de 4 puntos son habitualmente consideradas importantes para los pacientes.

Además, la rehabilitación pulmonar probablemente aumenta la tolerancia al ejercicio, la que es evaluada mediante el test de caminata en seis minutos. Pacientes sometidos a rehabilitación logran en promedio 47,9 metros más que quienes no han tenido rehabilitación (IC 95% 26,8 a 69 metros más). Una diferencia de 27 metros es considerada un cambio importante en este test.

Riesgos

No se identificaron riesgos producto de la rehabilitación pulmonar.

Justificación de la recomendación

El panel consideró que los beneficios de la rehabilitación pulmonar superan a los potenciales riesgos, costos o incomodidades para el paciente. Sin embargo, en la actualidad constituye una intervención difícil de implementar dada la escasez de centros que la ofrecen.

Consideraciones de implementación

La rehabilitación pulmonar es la intervención no farmacológica más efectiva. Utilizada para

aumentar la capacidad de ejercicio, reducir la disnea y mejorar la calidad de vida.

Su implementación se encuentra a cargo principalmente del equipo de kinesiología. Si bien la intervención es de bajo costo, la implementación de este requiere la adquisición de equipos específicos y la capacitación del personal de salud para asegurar la seguridad de pacientes con grave deterioro del intercambio gaseoso, durante el ejercicio.

Actualización 2019

La rehabilitación pulmonar es la intervención no farmacológica más efectiva. Utilizada para aumentar la capacidad de ejercicio, reducir la disnea y mejorar la calidad de vida. Los kinesiólogos son los profesionales fundamentales en el plan terapéutico de los pacientes con FPI. La enfermedad tiene aumento de limitaciones fisiológicas por su condición lo cual disminuye su capacidad de ejercicio, aumentan su síntomas y disminuye su calidad de vida. Un buen programa de ejercicios mejora la fisiología cardiovascular, pulmonar y de los músculos esqueléticos, mejora la calidad de vida y la capacidad de ejercicio, disminuye los síntomas y mejora por lo tanto el estado de salud.

La rehabilitación pulmonar (RP) mejora la capacidad funcional evaluada mediante el test de marcha y reduce la disnea (escala de Borg)^{50,51}. La RP implica acondicionamiento aeróbico, entrenamiento de fuerza y flexibilidad, charlas educativas y intervenciones nutricionales^{52,53}. Además, se sabe que la RP tiene beneficios psicosociales positivos que ayudan a los pacientes a entender su enfermedad y mitigar la ansiedad y la depresión. En el Anexo 3, se hace mayor hincapié sobre la importancia de la rehabilitación pulmonar y los desafíos en la implementación de este.

V. Cuidados paliativos y manejo del fin de la vida

El objetivo de los cuidados paliativos es mejorar la calidad de vida y cuidar un buen morir de pacientes con FPI, junto a sus familiares y cuidadores. Incluye manejo de síntomas, soporte psicológico y social, rehabilitación y planificación del fin de la vida. Los cuidados paliativos deberían ser ofrecidos en todas las etapas de la enfermedad. Idealmente los hospitales deberían contar con grupos de soporte para pacientes con insuficiencia respiratoria terminal, ser integrados al programa de cuidados paliativos general para evaluar soporte al final de la vida (opioides, oxígeno, ventilación no invasiva etc.)⁵⁴.

¿Dónde fallece el paciente con FPI?

Si consideramos que estamos tratando con una enfermedad incurable, de peor pronóstico que muchos cánceres, esta pregunta que muy raramente nos formulamos, adquiere plena vigencia. La revista *The Economist* en uno de sus números recientes, publica las respuesta a grupos de entrevistados de Estados Unidos, Italia, Japón y Brasil ofreciendo como alternativas el hospital, casas de ancianos o el propio hogar. Entre esas alternativas una gran mayoría opta por la preferencia de morir en su hogar⁵⁵.

Sin embargo, otra publicación que investigó dónde mueren efectivamente los pacientes con FPI nos revela que casi el 80% de los pacientes efectivamente fallecen en el hospital y sólo un 8% fallecen en su casa⁵⁶. La publicación del *Economist* aludida revela que no más de un 10% de los pacientes declaran haber hablado el tema con sus tratantes. Es preocupante también que investigados los tiempos en que se dan las órdenes de “no resucitar” o las “decisiones de fin de vida” la gran mayoría se hacen en los últimos días de vida de los pacientes.

VI. La importancia de una intervención multidisciplinaria

El concurso de la enfermera, técnicos de enfermería de nivel superior y otros profesionales no médicos es de extraordinaria utilidad: reforzar las indicaciones, explicaciones complementarias, detallar la forma de administración de los medicamentos y sus cuidados, aclarar procedimientos como broncofibroscopía, biopsias por videotoroscopia, tranquilizan al paciente. Además, las enfermeras con su proximidad con los enfermos pueden hacerlos partícipes en la terapia. Es importante también la colaboración de la enfermera en asegurar el control regular de estos pacientes que será de gran importancia para evaluar la historia de la enfermedad en cada caso ya sea con o sin tratamiento. Existen estudios que han evaluado los sentimientos y percepciones de pacientes con FPI, lográndose identificar tres fases emocionales expresadas al momento del diagnóstico, aceptación y propiedad de la condición. Cada fase requiere de distintos tipos de soporte emocional⁵⁷.

Además, se identificaron cuatro áreas que preocupan al paciente: aspecto físico, soporte familiar, interacción con el mundo médico y esperanza en los avances científicos. Los síntomas depresivos, también son frecuentes en los pacientes con enfermedad pulmonar difusa, lo que lleva a empeoramiento de disnea y calidad del sueño.

Existen varias formas en las cuales el soporte educacional y psicológico puede ser entregado a paciente con FPI:

1. Formación de grupos de pacientes con FPI.
2. Conferencias grupales, es importante que los clínicos proporcionen información actualizada.
3. La terapia cognitiva-conductual es eficaz en el manejo de pacientes EPOC y puede ser una técnica a utilizar en pacientes con FPI y la intervención farmacológica para la ansiedad y la depresión puede tener un papel fundamental.

Bibliografía

- 1.- DOWMAN L, HILL CJ, HOLLAND AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 6: CD006322.
- 2.- CHANG, JA, CURTIS JR, PATRICK DL, RAGHU G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1175-82.
- 3.- RAGHU G, AMATTO VC, BEHR J, STOWASSER S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015; 46: 1113-30.
- 4.- OLDDHAM J, COLLARD H. Comorbid conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: recognition and management. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 123.
- 5.- ZISMAN DA, SCHWARZ M, ANSTROM KJ, COLLARD HR, FLAHERY HR, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-8.
- 6.- KOLB M, RAGHU G, WELLS AU, BEHR J, RICHELDI L, SCHINZEL B, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1722-31.
- 7.- BEHR J, KOLB M, SONG JW, LUPPI F, SCHINZEL B, STOWASSER S, et al. Nintedanib and sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right heart dysfunction (INSTAGE): a pre-specified subgroup analysis of a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2019; Jul 31: doi: 10.1164/rccm.201903-0488OC.
- 8.- PAPAIOANNOU AI, KOSTIKAS K, MANALI ED, PAPADAKI G, ROUSSOU A, KOLILEKAS L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. *Respir Med* 2016; 117: 14-26.
- 9.- OZAWA Y, SUDA T, NAITO T, ENOMOTO N, HASHIMOTO D, FUJISAWA T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009; 14: 723-8.
- 10.- IWATA T, YOSHIDA S, FUJIWARA T, WADA H, NAKAJIMA T, SUZUKI H, et al. Yoshino I2. Effect of Perioperative Pirfenidone Treatment in Lung Cancer Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1905-10.
- 11.- GILLE T, DIDIER M, BOUBAYA M, MOYA L, SUTTON A, CARTON Z, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49. doi:10.1183/13993003.
- 12.- MERMIGKIS C, BOULOUKAKI I, ANTONIOU K, PAPADOGIANNIS G, GIANNARAKIS I, VOARUCHAKIS G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015; 19: 385-91.
- 13.- AGRAWAL A, VERMA I, SHAH V, AGARWAL A, SIKACHI RR. Cardiac manifestations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intractable Rare Dis Res* 2016; 5: 70-5.
- 14.- HYLDGAARD C, HILBERG O, BENDSTRUP E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014; 108: 647-53.
- 15.- KREUTER M, WUYTS W, RENZONI E, KOSCHEL D, MAHER TM, KOLB M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 381-9.
- 16.- KREUTER M, SPAGNOLO P, WUYTS W, RENZONI E, KOSCHEL D, BONELLA F, et al. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. *Respiration* 2017; 93 (6): 415-23.
- 17.- LEE JS, COLLARD HR, ANSTROM KJ, MARTINEZ FJ, NOTH I, ROBERTS RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369-76.
- 18.- TOBIN RW, POPE CE 2ND, PELLEGRINI CA, EMOND MJ, SILLERY J, RAGHU G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-8.
- 19.- SAVARINO E, CARBONE R, MARABOTTO E, FURNARI M, SCONFENZA L, GHIO M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013; 42: 1322-31.
- 20.- PARIKH S, BROWNEE IA, ROBERTSON AG, MANNING NT, JOHNSON GE, BRODLIE M, et al. Are the enzymatic methods currently being used to measure bronchoalveolar lavage bile salt levels fit for purpose? *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 418-23.
- 21.- RYERSON CJ, COTTIN V, BROWN KK, COLLARD HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015; 46: 512-20.
- 22.- LEE JS, SONG JW, WOLTERS PJ, ELICKER BM, KING TE JR, KIM DS, et al. Bronchoalveolar lavage

- pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 352-8.
- 23.- LEE JS, RYU JH, ELICKER BM, LYDELL CP, JONES KD, WOLTERS PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390-4.
- 24.- RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, GARCIA CA, AZUMA A, BEHR J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.
- 25.- JO HE, CORTE TJ, GLASPOLE I, GRAINGE C, HOPKINS PMA, MOODLEY Y, et al. Gastroesophageal reflux and antacid therapy in IPF: analysis from the Australia IPF Registry. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 84.
- 26.- DUTTA P, FUNSTON W, MOSSOP H, RYAN V, JONES R, FORBES R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019; 74: 346-53.
- 27.- RAGHU G, PELLEGRINI CA, YOW E, FLAHERTY KR, MEYER K, NOTH I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 707-14.
- 28.- LEE JL, CHOI SM, LEE YJ, CHO Y-J, YOON HI, LEE JH, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2017; 12: e0184300.
- 29.- RAGHU G, ANSTROM KJ, KING TE JR, LASKY JA, MARTÍNEZ FJ, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
- 30.- HORTON MR, SANTOPIETRO V, MATHEW L, HORTON KM, POLITO AJ, LIU MC, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157: 398-406.
- 31.- SHI G, SHEN Q, ZHANG C, MA J, MOHAMMED A, ZHAO H. Efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018; 18: 167-74.
- 32.- VAN MANEN MJG, BIRRING SS, VANCHERI C, VINDIGNI V, RENZONI E, RUSSELL AM, et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 50 pii: 1701157.
- 33.- KOHBERG C, ANDERSEN CU, BENDSTRUP E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J* 2016; 3: 10.3402/ecrj.v3.30629.
- 34.- GALBRAITH S, FAGAN P, PERKINS P, LYNCH A, BOOTH S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 831-8.
- 35.- SHARP C, ADAMALI H, MILLAR AB. Ambulatory and short-burst oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD011716.
- 36.- TROY L, YOUNG I, MUNOZ P, TAYLOR N, WEBSTER S, LAU E, et al. Does supplemental oxygen increase exercise endurance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology* 2014; 19: 95.
- 37.- NISHIYAMA O, MIYAJIMA H, FUKAI Y, YAMAZAKI R, SATOH R, YAMAGATA T, et al. Y. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med* 2013; 107: 1241-6.
- 38.- ARIZONO S, TANIGUCHI H, SAKAMOTO K, KONDOH Y, KIMURA T, KATAOKA K, et al. Benefits of supplemental oxygen on exercise capacity in IPF patients with exercise-induced hypoxemia. *Eur Respir J* 2015; 46, S59: OA4971.
- 39.- NOCTURNAL OXYGEN THERAPY TRIAL GROUP. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
- 40.- MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-6.
- 41.- LONG-TERM OXYGEN TREATMENT TRIAL RESEARCH GROUP. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375: 1617-27.
- 42.- BELL EC, COX NS, GOH N, GLASPOLE I, WESTALL GP, WATSON A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160080.
- 43.- VISCA D, MORI L, TSIPOURI V, FLEMING S, FIROUZI A, BONINI M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 759-70.
- 44.- KHOR YH, RENZONI EA, VISCA D, MCDONALD CF, GOH NSL. Oxygen therapy in COPD and interstitial lung disease: navigating the knowns and unknowns. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00118-2019.
- 45.- TROY LK, YOUNG IH, LAU EMT, WONG KKH, YEE BJ, TORZILLO PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology* 2019; 24: 996-1004.
- 46.- NISHIYAMA O, KONDOH Y, KIMURA T, KATO K, KATAOKA K, OGAWA T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13: 394-9.
- 47.- DOWMAN LM, MCDONALD CF, HILL CJ, LEE AL, BARKER K, BOOTE C, et al. The evidence of

- benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2017; 72: 610-9.
- 48.- VAINSELBOIM B, KRAMER MR, FOX BD, IZHAKIAN S, SAGIE A, OLIVEIRA J. Supervised exercise training improves exercise cardiovascular function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017;53:209-18.
- 49.- JACKSON RM, GÓMEZ-MARÍN OW, RAMOS CF, SOL CM, COHEN MI, GAUNAURD IA, et al. Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung* 2014; 192: 367-76.
- 50.- FERREIRA A, GARVEY C, CONNORS GL, HILLING L, RIGLER J, FARRELL S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442-7.
- 51.- BOLTON CE, BEVAN-SMITH EF, BLAKEY JD, CROWE P, ELKIN SL, GARROD R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults 2013; Vol. 68 Suppl 2: ii1-ii30.
- 52.- ROCHESTER CL, VOGIATZIS I, HOLLAND AE, LAREAU SC, MARCINIUK DD, PUHAN MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1373-86.
- 53.- DOWMAN LM, MCDONALD CF, HILL CJ, LEE AL, BARKER K, BOOTE C, et al. A The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2017; 72: 610-9.
- 54.- LANKEN PN, TERRY PB, DELISSER HM, FAHY BF, HANSEN-FLASCHEN J, HEFFNER JE, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 912-27.
- 55.- <https://www.economist.com/graphic-detail/2017/04/27/have-you-thought-about-your-final-wishes>.
- 56.- RAJALA K, LEHTO JT, SAARINEN M, SUTINEN E, SAARTO T, MYLLÄRNIEMI M. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliat Care* 2016; 15: 85.
- 57.- RUSSELL A-M, RIPAMONTI E, VANCHERI C. Qualitative European survey of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: patients' perspectives of the disease and treatment. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 10.

11. ¿Cómo realizar el seguimiento de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática?

HUGO VALENZUELA C.*, MIRTHA REYES H.**, CLAUDIA PINO V.*** y MAURICIO TAPIA G.****

How to monitor patients with idiopathic pulmonary fibrosis?

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) has been classified as mild or early - moderate - severe or advanced disease, with no cut-off points in clinical, functional or imaging parameters. There is no consensus yet on which is the main parameter to be measured although the functional variables such as forced vital capacity (FVC), carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and 6-minute walk test, have been routinely used in clinical practice and in the main clinical studies of treatment, are often not representative of the clinical evolution. Therefore, composite indices or scores such as the GAP (Gender-Age-Physiology) scale have been developed that could be useful in the follow-up of patients.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Follow-Up of Studies; Vital Capacity; Walk test.

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se ha clasificado en enfermedad leve o temprana-moderada-severa o Avanzada, sin puntos de corte en parámetros clínicos, funcionales o imagenológicos. No existe aún consenso en cual es el principal parámetro que se debe medir. Si bien las variables funcionales como la capacidad vital forzada (CVF), capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) y test de caminata de 6 minutos se han utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica y en los principales estudios clínicos de tratamiento muchas veces no son representativos de la evolución clínica. Por lo anterior se han desarrollado, índices o puntajes compuestos como la escala GAP (Gender-Age-Physiology) que podrían ser útiles en el seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Estudios de Seguimiento; Capacidad Vital; Prueba de Caminata.

Tradicionalmente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se ha clasificado en enfermedad leve o temprana-moderada-severa o Avanzada, sin puntos de corte en parámetros clínicos, funcionales o imagenológicos. La ausencia de herramientas validadas o adoptadas en general son la manifestación de falta de consenso en esta área.

- Identificar tendencias para el inicio de diferentes tratamientos, como fármacos antifibróticos, oxígeno o derivación a trasplante, sobretodo en lugares con recursos limitados.
- Protocolos-unificar criterios.

Sabemos que, observando su evolución en el tiempo, podemos tener distintas velocidades de progresión (Figura 1). Puede tener un curso rápido desde su inicio, puede tener una o varias exacerbaciones que aceleren el deterioro funcional y lleven a insuficiencia respiratoria o bien tener una evolución lenta través de varios años¹.

¿Porque etapificar al paciente?

- Entrega de información pronóstica a paciente y a su familia.

* Instituto Nacional del Tórax, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

** Hospital Carlos Van Buren, Médico Ad Honorem de Cátedra de Medicina Interna, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

*** Hospital de Carabineros, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

**** Hospital de Coyhaique. Coyhaique, Chile.

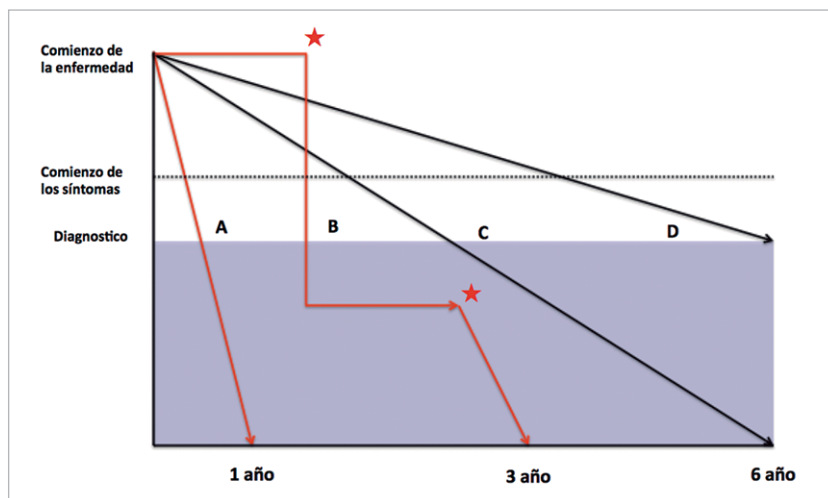


Figura 1. Representación esquemática de posibles cursos clínicos de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. La tasa de disminución y progresión a la muerte puede ser rápida (línea A), lenta (líneas C y D) o mixta (curva B), con períodos de estabilidad y exacerbaciones (estrella). Gráfico adaptado de Ley, et al¹.

No existe aún consenso en cual es el principal parámetro que medir para los trabajos clínicos en FPI. Se han utilizado, por ejemplo, tasas de hospitalización, tasas de exacerbaciones, parámetros funcionales como capacidad vital forzada (CVF), capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) y test de caminata de 6 min. Se han desarrollado por otro lado, ante la falta de un parámetro ideal, índices o puntajes compuestos que han demostrado ser útiles en el seguimiento de estos pacientes.

A continuación, discutiremos los principales parámetros utilizados tanto en la práctica clínica como en los trabajos de investigación en FPI.

Disnea

Casi todos los pacientes con FPI experimentan una disnea progresiva que produce un gran impacto en su calidad de vida. La presencia de disnea y el cambio en su intensidad son un predictor independiente de supervivencia.

Para evaluar la disnea en FPI se recomienda utilizar la escala de mMRC (*Medical Research Council* modificada) que, si bien no fue diseñada para enfermedades pulmonares intersticiales, se ha utilizado en la estratificación de los pacientes con FPI y como predictor de progresión en mediciones longitudinales². Por otro lado, es una herramienta de bajo costo y simple que puede ser utilizada en cada control clínico del paciente.

Tos

También se ha relacionado con progresión y pronóstico en esta enfermedad. Su evaluación no es rutinaria ni se ha estandarizado en las guías actuales, pero sí existen cuestionarios para su

evaluación como el *Leicester Cough Questionnaire* que ha demostrado ser sensible a cambios en la progresión de la enfermedad. Se considera una herramienta para evaluar resultados en trabajos de FPI. No se utiliza en la práctica clínica diaria.

Pruebas de función pulmonar

Los estudios funcionales pulmonares son sencillos, ampliamente disponibles y por lo tanto fáciles de obtener durante las visitas de seguimiento de rutina de pacientes con FPI³.

La reproducibilidad de la espirometría, especialmente la CVF, es generalmente buena ya que el 90% de los pacientes puede repetir la prueba con un 5% de variación⁴. La variabilidad de DL_{CO} es mayor. Un cambio anual absoluto en la CVF mayor a 10% y/o un cambio de DL_{CO} del 15% son marcadores de progresión de enfermedad⁵. Por lo anterior, parece ser apropiado monitorear el curso de la enfermedad con CVF y DL_{CO} a intervalos de 3 a 6 meses. Un subgrupo de pacientes con progresión rápida o empeoramiento agudo pueden no ser identificados en plazos largos de control⁶. El intervalo de tiempo óptimo para la repetición de CVF y DL_{CO} no se ha investigado formalmente, por lo que un enfoque flexible de monitoreo de progresión podría ser útil para algunos pacientes.

Escalas compuestas

Estos sistemas de puntuación compuesta incluyen evaluaciones clínicas, radiológicas y fisiológicas para desarrollar un modelo de predicción integrado, que es probable que sea más preciso que cualquier prueba individual⁷.

Índice fisiológico compuesto (IFC, CPI en por sus siglas en inglés)

Wells et al desarrollaron el IFC, basado en el grado de enfermedad en la tomografía de tórax, con un modelo de regresión multivariado con variables fisiológica y concluyeron se correlaciona más fielmente con la mortalidad que cualquier índice de función pulmonar individual⁷.

Índice de GAP (Gender-Age-Physiology)

Ley et al.⁸ crearon este índice que es una regla de predicción clínica de mortalidad, basado en etapificar en tres grupos de riesgo, basado en variables medidas en tres años consecutivos. Así la mortalidad en grupo de bajo riesgo a los 3 años es de 16% y en el grupo de alto riesgo es de 77%. El índice de GAP se realiza entonces al inicio de la evaluación del paciente y luego anualmente (Tabla 1).

Estrategia de riesgo (ROSE)

Mura et al desarrollaron el sistema de puntuación ROSE, que considera disnea (mMRC), test de caminata de 6 min (TC6M) e IFC para determinar la supervivencia a 3 años. ROSE predijo la mortalidad a 3 años con sensibilidad de 39% y especificidad de 100%⁹. Además, en cuanto a la progresión de categorías, el ROSE inicial y a los 6 meses fue predictor de mortalidad a 3 años (sensibilidad de 94% y especificidad de 40%). Por lo anterior se puede sugerir seguimiento con ROSE inicial, 6 meses y anual por 3 años.

El índice multidisciplinario ideal o sistema de estratificación tendrá que ser simple de calcular, incluir parámetros que son fáciles de medir, seguros y validados. Este sistema multidimensional aún no se ha definido y aún debe ser incorporado en las directrices de consenso de FPI.

Por su simpleza y experiencia en su uso recomendamos el uso de escala GAP al momento del diagnóstico del paciente y en forma anual.

Evolución diagnóstica y seguimiento con tomografía computada de alta resolución (TCAR)

Estudios de seguimiento con TCAR y análisis multivariado solo demuestran asociación entre la velocidad de progresión y la extensión de la fibrosis en el TC basal, incluso casos con patrón de posible neumonía intersticial usual en TC siguen curso similar a los que tenían patrón NIU definitivo (incluso con NIU histológica). En estos casos el desarrollo de panal no se asocia a diferencias en pronóstico¹⁰.

Por lo tanto, se recomienda el uso de TCAR de tórax en el momento del diagnóstico y fren-

Tabla 1. Escala GAP

Parámetro	Hombre	Puntos
Edad	61-65	1
	> 65	2
Fisiología	CVF 50-75% pred*	1
	< 50% pred	2
	DL _{CO} 36-55% pred	1
	< 36% pred	2
	No pudo	3
Total	0-3: Etapa I	Mortalidad 3 años: 16%
	4-5: Etapa II	Mortalidad 3 años: 42%
	6-8 puntos: Etapa III	Mortalidad 3 años: 77%

*% del valor normal predeterminado.

te a exacerbaciones agudas o franco deterioro funcional en el seguimiento. No se recomienda como un parámetro de seguimiento clínico para la evaluación de la progresión de la FPI, sino más bien como seguimiento anual de pesquisa de cáncer pulmonar.

Bibliografía

- 1.- LEY B, COLLARD HR, KING TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
- 2.- ROBBIE H, DACCORD C, CHUA F, DEVERAJ A. Evaluating disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170051.
- 3.- MILGER K, BEHR J. Idiopathic pulmonary fibrosis: ERS Monography. Chapter 9: Monitoring.
- 4.- ENRIGHT PI, BECK KC, SCHERRILL DI. Repeatability of spirometry in 18000 adults patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 235-8.
- 5.- COLLARD HR, KING TE JR, BARTELSON BB, VOURLEKIS JS, SCHWARZ MI, BROWN KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-32.
- 6.- LEY B, RYERSON CJ, VITTINGHOFF E, RYU JH, TOMASSETTI S, LEE JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-91.
- 7.- WELLS AU, DESAI SR, RUBENS MB, GOH NS, CRAMER D, NICHOLSON AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-9.
- 8.- O'CONNELL OJ, EGAN JJ. Idiopathic pulmonary

- fibrosis: ERS Monography. Chapter 8: Evaluation of disease.
- 9.- MURA M, PORRETTA MA, BARGAGLI E, SERGIACOMI G, ZOMPATORI M, SVERZELLATI N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. Eur Respir J 2012; 40: 101-9.
- 10.- BROWNELL R, MOUA T, HENRY TS, ELICKER BM, WHITE D, VITTINGHOF E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. Thorax 2017; 72: 424-9.

12. Trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

CATALINA BRICEÑO V.*, CLAUDIA SEPÚLVEDA L.** y JOEL MELO T.***

Lung transplant in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Pulmonary transplantation represents a therapeutic option in patients with advanced pulmonary fibrosis who have a progressive course despite medical treatment, improving their survival and quality of life. It is vital that the pulmonologist knows when to refer a patient and be familiar with the requirements and contraindications. Timely referral grants the necessary time for a complete study, in addition to identifying contraindications and clinical conditions that could be modified and / or corrected before a transplant.

Key words: Pulmonary Fibrosis; Quality of Life; Transplants; Referral and Consultation.

Resumen

El trasplante pulmonar representa una opción terapéutica en pacientes con fibrosis pulmonar avanzada que presentan un curso progresivo a pesar de tratamiento médico, mejorando su sobrevida y calidad de vida. Es de vital importancia que el neumólogo conozca cuando referir a un paciente y estar familiarizado con los requisitos necesarios y contraindicaciones para enviar un paciente a un centro de trasplante. La derivación oportuna permite realizar un completo estudio, además de identificar las contraindicaciones y condiciones clínicas susceptibles de modificar y/o corregir antes de un trasplante.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar; Calidad de Vida; Trasplante; Referencia y Evaluación.

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en pacientes con fibrosis pulmonar avanzada que presentan un curso progresivo a pesar de tratamiento médico, mejorando su sobrevida y calidad de vida. La derivación oportuna a un centro de trasplante otorga el tiempo necesario para un completo estudio del potencial candidato, además permite identificar contraindicaciones y condiciones clínicas susceptibles de modificar y/o corregir antes de un trasplante¹. El momento de la derivación es especialmente importante en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), donde la sobrevida media al momento del diagnóstico es de 2 a 3 años y sólo un 20 a 30% de los pacientes sobreviven más de 5 años luego del diagnóstico.

A continuación se enumeran los criterios de derivación a una unidad de trasplante y los criterios de inclusión en una lista de espera a trasplante².

Criterios de derivación

1. Evidencia radiológica y/o histológica definitivas de patrón de neumonía intersticial usual (NIU), independiente de la función pulmonar.
2. Pruebas de función pulmonar alteradas: capacidad vital forzada (CVF) < 80% del predicho o DLco < 40% del predicho.
3. Disnea o limitación funcional.
4. Necesidad de oxigenoterapia, incluso si es sólo durante ejercicio.

* Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

** Instituto Nacional del Tórax, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

*** Instituto Nacional del Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Criterios de inclusión en lista de espera

1. Caída de la CVF $\geq 10\%$ durante 6 meses de seguimiento.
2. Caída de la DLco $\geq 15\%$ durante 6 meses de seguimiento.
3. Desaturación de oxígeno $< 88\%$ o distancia recorrida < 250 metros durante TC6M, o caída > 50 m en un período de 6 meses.
4. Hipertensión pulmonar en ecocardiograma o cateterismo derecho.
5. Hospitalización por progresión de enfermedad, neumotórax o exacerbación aguda.

Algunas consideraciones especiales

El neumólogo además de conocer cuando referir a un paciente, debe estar familiarizado con los requisitos y contraindicaciones necesarias para enviar un paciente a un centro de trasplante, las cuales se describen a continuación:

Contraindicaciones absolutas

1. Diagnóstico de cáncer en los últimos 5 años, con excepción de tumores de piel basocelular o escamoso (período libre de enfermedad 2 años).
2. Disfunción intratable de otros órganos vitales.
3. Enfermedad coronaria no susceptible a revascularización.
4. Inestabilidad médica aguda (sepsis, infarto agudo del miocardio, falla hepática), diátesis hemorrágica.
5. Infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
6. Deformidad significativa de la pared torácica o espinal.
7. Obesidad clase II o III (IMC ≥ 35).
8. Falta de adherencia a tratamiento.
9. Condición psiquiátrica o psicológica que inhabilite.
10. Ausencia o inadecuada red de soporte social.
11. Estado funcional severamente limitado con pobre potencial de rehabilitación.
12. Tabaquismo o adicción activa o en los últimos seis meses.

Contraindicaciones relativas*

1. Edad > 65 años (alrededor de esta edad el paciente debe estar en buen estado general y no tener comorbilidades significativas).
2. Obesidad clase I (IMC 30-34,9).
3. Desnutrición severa (IMC < 17).
4. Cirugía pulmonar extensa con resección pulmonar.
5. Osteoporosis severa y sintomática.
6. Estar con ventilación mecánica o con oxigenación extracorpórea-ECMO (deberá ser

evaluado caso a caso por equipo multidisciplinario del centro).

7. Colonización por gérmenes resistentes (*Mycobacterium* no TBC).
8. Infección por hepatitis B y C, sin signos de cirrosis ni hipertensión portal.
9. Infección VIH (debe ser considerado algo excepcional será evaluado caso a caso por equipo de trasplante).
10. Infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* (gran parte de los programas lo considera una contraindicación absoluta).

Si bien estos puntos son considerados contraindicaciones relativas por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón la decisión final de ingreso a lista será del equipo multidisciplinario del centro de referencia de trasplante

Lugar de residencia

Podrán ser candidatos a trasplante pulmonar todos los pacientes que en el estudio pre-trasplante sean considerados idóneos. Sin embargo, al momento de ingresar en la lista de espera nacional, deben residir en Santiago o dentro de un radio de no mayor a 200 kilómetros, con la posibilidad de llegar al centro de trasplante en menos de 2 h si existe un donante. Luego del trasplante el paciente debe permanecer en Santiago o en un radio no mayor a 200 kilómetros por un período no inferior a 6 meses.

Bibliografía

- 1.- WEILL D, BENDEN C, CORRIS PA, DARK JH, DAVIS RD, KESHAVJEE S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 An update from the Pulmonary Transplantation Council of the international society for Heart and lung Transplantation. J Heart lung Transplant 2015; 34: 1-15.
- 2.- YUSEN RD, EDWARDS LB, DIPCHAND AI, GOLDFARB SB, KUCHERYAVAYA AY, LEVVEY B, et al. The registry of the international society for Heart and lung Transplantation: Thirty-third adult lung and Heart-lung Transplant report-2016; Primary diagnostic indications for Transplant. J Heart lung Transplant 2016; 35: 1170-84.

Correspondencia a:
Dra. Catalina Briceño V.
Email: catalinabriceno@gmail.com

13. Exacerbaciones agudas en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

ARTURO MORALES S.* y JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D.**

Acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Classically we understand as an exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) to a clinically significant respiratory deterioration, without obvious cause. At present, the concept of “acute triggered exacerbations” is preferred to refer to those that are generated in the context of infection, aspiration, drug toxicity, pulmonary thromboembolism, heart failure or after invasive procedures. While the term “idiopathic acute exacerbations” is reserved for those in which we do not find a trigger. The prognosis is ominous and the mortality is high, with figures that fluctuate between 50 to 90% depending on the need for ventilatory support. Many times an acute exacerbation can be the final event of a patient with IPF. The treatment is not entirely clear, there is no robust evidence of the benefit of therapies, historically corticosteroids have been used as standard therapy, however current evidence questions the benefits of such a treatment.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Pulmonary Embolism; Heart Failure.

Resumen

Clásicamente entendemos como exacerbación de la Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) a un deterioro respiratorio, clínicamente significativo, sin causa evidente. En la actualidad se prefiere el concepto de “exacerbación aguda gatillada” para referirnos a aquella que se genera en el contexto de infección, aspiración, toxicidad por drogas, tromboembolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca o posterior a procedimientos invasivos. Mientras que se reserva el termino de “exacerbación aguda idiopática” a aquella en la que no encontramos un gatillante. El pronóstico es ominoso, con mortalidad elevada, con cifras que fluctúan entre 50-90% dependiendo de la necesidad de soporte ventilatorio. Por lo que muchas veces una exacerbación aguda puede ser el evento final de un paciente con FPI. El tratamiento no es del todo claro, no existe evidencia robusta del beneficio de terapias, históricamente los corticoides se han utilizados como terapia estándar, sin embargo la evidencia actual cuestiona los beneficios de dicho tratamiento.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Embolia pulmonar; Insuficiencia Cardíaca.

Antes de plantear el manejo de las exacerbaciones en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), creemos que es importante unificar conceptos con respecto a cómo se definen dichos eventos, cuál es la incidencia de ellos y a las presuntas etiologías y factores de riesgo asociados. Ello nos permitirá comprender mejor la aproximación global que debemos tener al enfrentarnos a estos pacientes.

Definición

Clásicamente entendemos la exacerbación de una FPI cuando existe un deterioro respiratorio, clínicamente significativo, sin causa evidente, que reúna los siguientes criterios:

- a) Aumento significativo de la disnea de menos de un mes de evolución.

* Clínica Alemana de Santiago, Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

** Instituto Nacional del Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

- b) Presencia de nuevas alteraciones en TC de tórax (ej, opacidades en vidrio esmerilado bilateral o consolidaciones) sobre un trasfondo de patrón de neumonía intersticial usual: NIU.
- c) Exclusión de diagnósticos alternativos (ej. infección, falla cardíaca, o tromboembolismo pulmonar).

Estos criterios fueron establecidos en el año 2007, y la gran mayoría de los estudios sobre tratamiento que expondremos más adelante de basaron en ellos para definir una exacerbación¹. En los años 2015 y 2016 se propuso modificar estos criterios, flexibilizando el tiempo de duración del deterioro de la disnea y eliminando la exigencia de exclusión de infección. Es así como actualmente se denomina “exacerbaciones agudas gatilladas” a aquellas que se generan en el contexto de infección, aspiración, posterior a procedimientos y cirugías, y a toxicidad por drogas. Mientras que se reserva el término de “exacerbaciones agudas idiopáticas” a aquellas en las que no encontramos un gatillante².

Incidencia

La incidencia anual varía entre 1 a 20% según la serie reportada. En FPI en estadios iniciales la incidencia es más baja. Datos provenientes de un meta-análisis reporta una incidencia de 4,1 exacerbaciones por cada 100 pacientes-año. Otros estudios informan de incidencias de hasta 20 eventos por 100 pacientes-año. Las exacerbaciones estadísticamente son más comunes durante los meses de invierno y son más frecuentes en pacientes con enfermedad avanzada y bajo tratamiento inmunosupresor.

Etiología

Es aún desconocida. Se postula que podría ser la respuesta a un evento externo (ej infección, microaspiración) que genere injuria pulmonar aguda.

Factores de riesgo

- FPI en etapas avanzadas.
- Caída reciente de CVF ($\geq 10\%$ en 6 meses).
- Historia de exacerbaciones previas.
- Índice de masa corporal alto.

Manejo

No existe una terapia efectiva demostrada para

el manejo de las exacerbaciones de FPI, por lo que hasta ahora el manejo se basa en intervenciones que carecen de respaldo científico robusto. Dentro de las opciones terapéuticas de las exacerbaciones de FPI uno de los fármacos que siempre se considera emplear es el corticoide; aún cuando no existe evidencia científica sólida tras ésta recomendación. Esta terapia está respaldada sólo por trabajos de cohorte no controlados y por reportes anecdóticos de beneficio, por lo que las actuales guías clínicas asignan una recomendación débil para este tratamiento. Al tomar en consideración las altas tasas de mortalidad asociadas a una exacerbación de FPI se entiende el amplio empleo de estos fármacos. Se debe tener en consideración eso sí que no es posible determinar si la mejoría clínica al emplear corticoides se debe al fármaco en sí, o a la historia natural de la enfermedad sin poder descartar otros factores no medidos. El terreno es aún más sombrío cuando intentamos establecer pautas con respecto a qué dosis de corticoide emplear, y a si se deben o no utilizar éstos en pulsos. Toda esta incertidumbre se debe a la carencia de estudios randomizados que respalden estas conductas.

Estudios observacionales han evaluado el uso de rituximab con plasmaféresis e inmunoglobulinas, ciclosporina, tacrólimus, y trombomodulina, sumado a los corticoides. Hasta ahora la gran mayoría de estos estudios tiene reparos metodológicos que impiden obtener conclusiones sólidas a partir de ellos, por ende cualquier empleo de dichos fármacos hoy en día debe ser considerado como una estrategia de rescate sin respaldo en la evidencia científica actual.

Aún cuando la mayoría de estos pacientes recibe antibióticos sistémicos, no existe una evidencia científica clara que apoye esta estrategia. El empleo de los niveles séricos de procalcitonina como ayuda en discernir sobre el uso de tratamiento antibiótico durante una exacerbación, ha reducido la indicación y duración de los cursos antibióticos. Sin embargo, los estudios que respaldan estas afirmaciones cuentan con sesgos metodológicos en sus diseños. El lavado broncoalveolar es frecuentemente utilizado en estos pacientes para descartar infección cuando las estrategias diagnósticas no invasivas resultan negativas, sin embargo, éste muchas veces la situación clínica del paciente no lo permite y otras veces puede ser de riesgo en pacientes lábiles en quienes podrían tolerar mal una broncoscopia por insuficiencia respiratoria catastrófica, por lo que no es poco frecuente el empleo de tratamiento antibiótico empírico.

El manejo de soporte debe incluir la paliación

de síntomas, y corrección de la hipoxemia. Con respecto al uso de ventilación mecánica esta debe ser discutida caso a caso con los familiares, tomando en consideración que algunas series reportan mortalidad intrahospitalaria de hasta un 90% para estos pacientes cuando requieren ventilación invasiva. Al analizar estos datos es importante considerar que esta evidencia viene de estrategias de ventilación no protectoras por lo que nuevas estrategias podrían eventualmente mejorar algo la sobrevida intrahospitalaria. Si se determina el empleo de la ventilación mecánica ésta debe ser con estrategias protectoras (volúmenes corriente y presiones *plateau* bajas).

La prevención de las exacerbaciones agudas de FPI es a nuestro juicio lo más importante, dado la alta mortalidad asociada a éstas y la pobre respuesta al tratamiento actual. La estrategia principal de prevención involucra el evitar los gatillantes que puedan producir una exacerbación. El riesgo de infección puede disminuir tras vacunación. Con respecto al empleo de terapia antiácida un estudio retrospectivo sugirió un beneficio en cuanto a una menor tasa de exacerbaciones, pero sin asociarse a una menor tasa de hospitalización ni mortalidad, por lo que es necesario reevaluar éstos resultados en estudios randomizados. Si tomamos en consideración que las microaspiraciones pudiesen estar implicadas en la etiología de algunas exacerbaciones, esta estrategia toma mayor peso. Los nuevos fármacos para el tratamiento de la FPI también han demostrado reducción en las tasas de exacerbaciones de la FPI. La evidencia proveniente de ensayos clínicos randomizados que evaluaban el empleo de Nintedanib en el tratamiento de pacientes con FPI, reportan que tras su uso existe una reducción en el número de exacerbaciones (eso sí, en análisis de datos combinados y como resultado secundario). Los principales trabajos randomizados con pirfenidona no midieron este resultado. Sin embargo, evidencia proveniente de trabajos con menos casos sí ha demostrado que su uso podría reducir las exacerbaciones agudas de FPI, incluso las ocasionadas en contexto de cirugías torácicas.

Pronóstico

La mortalidad intrahospitalaria de una exacerbación aguda alcanza cifras de un 50%, y alcanza hasta un 90% en caso de requerir soporte ventilatorio invasivo. La sobrevida promedio de los pacientes que presentan una exacerbación aguda en FPI es de sólo 3 a 4 meses. Un 46% del total de las muertes en pacientes con IPF son precedidas por una exacerbación.

En una exacerbación de FPI las variables que se asocian a un peor pronóstico son compromiso inflamatorio difuso en tomografía computada de alta resolución (TACAR), peores relaciones entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno, y valores basales bajos de las pruebas de función pulmonar (CVF y DL_{CO}).

Reflexión final

Las exacerbaciones agudas de la FPI son una enfermedad de alta morbi-mortalidad, cuyo gatillante no está del todo aclarado. Las estrategias terapéuticas, por sobre las de soporte, son limitadas, y muchas consideran fármacos que no cuentan con una evidencia sólida de respaldo. Quizás lo más importante en el manejo de las exacerbaciones sea su prevención, evitando en lo posible los eventuales gatillantes.

Bibliografía

- 1.- COLLARD HR, MOORE BB, FLAHERTY KR, BROWN KK, KANER RJ, KING TE Jr, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
- 2.- COLLARD HR, RYERSON CJ, CORTE TJ, JENKINS G, KONDOH Y, LEDERER DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.