

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

ALAT 2015

[Recommendations for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]

Junio 2015

Publicación Oficial de la
Asociación Latinoamericana
de Tórax (ALAT)



ALAT

Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino-americana do Tórax

Latinoamérica inspira

Autores

Revisores

Selman, Moisés³; Undurraga, Álvaro²

Coordinadores

Buendía–Roldán, Ivette³

Caro Fabián, Matías¹

Curbelo, Pablo⁵

Mejía, Mayra³

Noriega, Lorena⁴

Colaboradores

Alberti, María Laura¹

Estrada, Andrea³

Fernández, Martín Eduardo¹

Florenzano, Matias²

Gaxiola, Miguel³

Guevara, Eric⁴

Jalilie, Alfredo²

Juárez, Fortunato³

Kierszenbaum, Mónica⁵

Mateos, Heidegger³

Meerovich, Ethel⁵

Nájera, Marcela³

Paulin, Francisco¹

Pensado, Lya³

Pinzón–Cuca, Víctor⁴

Rodríguez, Juan Carlos²

Rodríguez–Barreto, Omar³

Vargas–Dominguez, Claudia³

Agradecemos a los laboratorios DOSA y Boheringer–Ingelheim por su apoyo en las reuniones de grupo de trabajo.

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

Contenido

Autores	2
Contenido	2
Presentación	3
Introducción	4
Definición	5
Clasificación	5
Epidemiología, incidencia y prevalencia	5
Historia natural y fenotipos	6
Datos clínicos	9
Evaluación funcional en el diagnóstico y seguimiento en FPI	9
Radiología	10
Histopatología	14
Comorbilidades asociadas a FPI	15
Tratamiento de la FPI	16
Conclusiones	21
Bibliografía	23

Departamento de Enfermedades Intersticiales de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)

Correspondencia:

Mayra Mejía
Calzada de Tlalpan 4502. Tlalpan
CP 14080. México DF. México
e-mail: medithmejia1965@gmail.com

Número especial de la Revista Educativa de ALAT

respirar

© Asociación Latinoamericana de Tórax, ALAT. Junio 2015

www.alatorax.org

ISSN: 1688–6402

Todos los derechos reservados.

Prohibida su reproducción sin autorización de ALAT.

Contacto por reproducciones impresas:

Secretaría ALAT a través de <https://www.alatorax.org/contacto>

Presentación

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar crónica, progresiva y letal; en muchas ocasiones es subdiagnosticada, por lo que su identificación correcta es primordial para el pronóstico y evolución de los pacientes.

Con el fin de revisar los criterios internacionales para esta entidad y unificar la aplicación de los mismos en los diferentes países de Latinoamérica, el Departamento de Enfermedades Intersticiales de ALAT se dio a la tarea de reunir miembros activos de ALAT que trabajan en centros de referencia en FPI, quienes aceptaron participar en la elaboración de estas Recomendaciones en forma desinteresada.

Este documento tiene como objetivo ayudar a los médicos latinoamericanos a estandarizar el estudio de los pacientes con FPI y lograr un diagnóstico certero y oportuno, por lo que cuenta también para ello con una revisión de los tratamientos actuales para la FPI.

Los autores y colaboradores esperamos que este proyecto de publicación de Recomendaciones en FPI sea útil al desarrollo de la medicina respiratoria latinoamericana y que además —continuando las destacadas gestiones que el Departamento ha concretado a lo largo de los últimos años— sea el inicio de otros nuevos proyectos y un claro incentivo para la integración de nuevos miembros.

DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES ALAT

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) representan un grupo de entidades heterogéneas de comportamiento variable pero con características clínicas, funcionales y radiológicas muy semejantes. Aunque se consideran patologías poco frecuentes, en la práctica clínica neumológica se ha reportado que pueden representar hasta un 15% de la consulta del especialista¹, de ahí el objetivo de haber realizado estas recomendaciones para unificar el conocimiento de estas enfermedades.

Los autores y revisores consideran como objetivos de este documento: que sea de fácil lectura, comprensible y práctico para el médico, con aplicabilidad en su medio y con aspectos específicos de Latinoamérica.

Se propone una clasificación general de EPID (reseñada en la tabla 1) donde se hace hincapié en las neumonías intersticiales idiopáticas (NIIs), ya que en general son las más frecuentes y a este grupo pertenece la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la más agresiva de las enfermedades fibrosantes del pulmón (tabla 2). Esta entidad representa, en algunos sitios, hasta el 50 a 60% de la casuística de neumonías intersticiales idiopáticas². A partir del año 2000, con la publicación del consenso de la *ATS/ERS*, se establecieron criterios para su diagnóstico, evolución y tratamiento³.

En el año 2011 se actualizó la información sobre esta enfermedad en base a los avances publicados para redefinir los criterios de diagnóstico y las nuevas recomendaciones de tratamiento⁴ (tabla 3). Por ello, nuestro grupo ha tenido como *leit motiv* iniciar esta serie de revisiones de las EPID con la fibrosis pulmonar idiopática.

Tabla 1.
Clasificación de la enfermedad pulmonar intersticial difusa

De causa conocida	Neumonías Intersticiales Idiopáticas	Otras
Enfermedad de tejido conjuntivo (ETC), polvos inorgánicos (neumoconiosis), fármacos, radioterapia, polvos orgánicos (neumonitis por hipersensibilidad), enfermedades hereditarias (ej. enfermedad Hermansky-Pudlak)	<p>Comunes: fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica, bronquiolitis respiratoria asociada a EPI, neumonía intersticial descamativa, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial aguda.</p> <p>Raras: neumonía intersticial linfoidea, fibroelastosis pleuropulmonar.</p> <p>Inclasificables</p>	Sarcoidosis, histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans), proteinosis alveolar, microlitiasis alveolar, linfangioleiomiomatosis, eosinofilia pulmonares, amiloidosis

Modificado de Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277–304, Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733–748

Tabla 2.
Frecuencia reportada de NIIs, clasificadas como comunes

Fibrosis pulmonar idiopática	47-64%
Neumonía intersticial no específica	14-36%
Neumonía intersticial descamativa	10-17%
Bronquiolitis Respiratoria – Enfermedad Pulmonar Intersticial	10-17%
Neumonía organizada criptogénica	4-12%
Neumonía intersticial aguda	< 2%
Neumonía intersticial linfoidea	< 2%

Traducido de Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 285–292

Tabla 3.
Criterios diagnósticos ATS/ERS/JRS/ALAT

1. Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
2. Patrón de NIU en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), en pacientes a quienes no se haya realizado biopsia pulmonar
3. Combinación de características específicas de neumonía intersticial usual en TCAR y biopsia pulmonar

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

DEFINICIÓN

La FPI es una forma específica de enfermedad pulmonar intersticial fibrosante de origen desconocido limitada al pulmón que se encuentra dentro de las NIIs, siendo entre ellas la forma más común y la que presenta un peor pronóstico a corto plazo. Ocurre fundamentalmente en adultos mayores, es progresiva, de curso crónico e irreversible. Tiene un patrón radiológico y/o histopatológico de neumonía intersticial usual (NIU).

Se trata de una enfermedad que invariablemente se asocia con mal pronóstico y que usualmente termina con la vida del paciente, aunque la historia natural de la misma es variable e impredecible. En este contexto, la supervivencia media es de tres años, pero se puede observar pacientes con una supervivencia individual que puede variar entre pocos meses a casi una década.³⁻⁴

CLASIFICACIÓN

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

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

Los *criterios estáticos* son aquellos que se presentan al momento del diagnóstico y los *criterios dinámicos* son aquellos que se observan durante el seguimiento de la enfermedad (tabla 4).

Esta clasificación puede ayudar a posicionarnos de forma

Tabla 4.
Pacientes con FPI de alto riesgo de muerte a corto plazo (2 años), al menos un criterio

Criterios Estáticos	Criterios Dinámicos
Grado de disnea avanzado (Grado 3 o 4 mMRC)	Aumento del grado de disnea
DLco \leq 40%	Caída de la FVC > 10% en 6 meses
Desaturación \leq 88% durante el test de marcha de 6 minutos (Se debe valorar el factor de la altura sobre este valor)	Caída de la DLco > 15% en 6 meses
Marcada panalización en la TCAR de tórax	Progresión rápida de los síntomas (menos de 6 meses)
Hipertensión pulmonar asociada	
Parámetros gasométricos de insuficiencia respiratoria	
Enfisema combinado con FPI (más de 10% de enfisema en la TC)	

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

más personalizada frente a cada paciente y así implementar diversas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, dependiendo del caso.

EPIDEMIOLOGÍA, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

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

Los estudios sobre prevalencia e incidencia provienen de Estados Unidos de Norteamérica (EUA), Europa, Japón y Taiwán⁵⁻⁸. Al momento de publicar estas recomendaciones carecemos de información epidemiológica en Latinoamérica con respecto a la FPI.

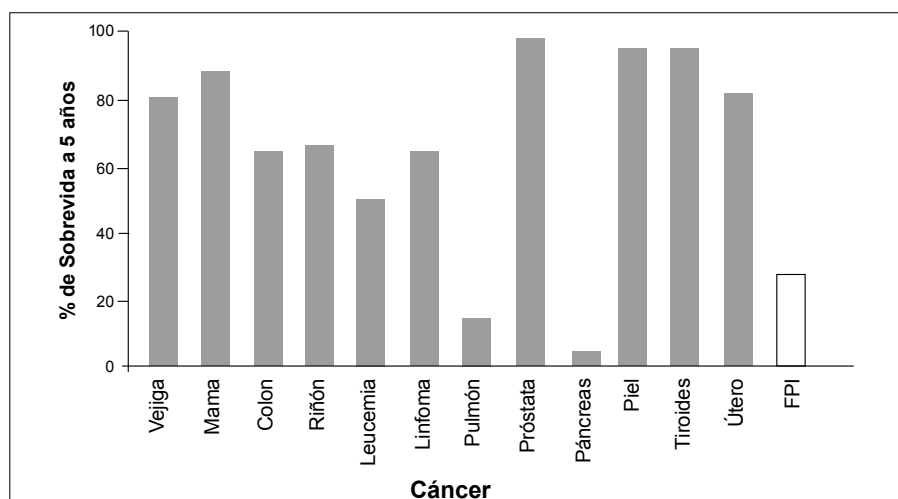
La información utilizada surge a partir de bases de datos generadas de sistemas de atención primaria, seguros de salud, certificados de defunción, revisión de anatomía patológica de autopsias y en algunos casos a través de encuestas a neumólogos, por lo que, en términos generales, no cumplen con los criterios diagnósticos aceptados por las guías internacionales ATS/ERS/JRS/ALAT del año 2011⁴ (tabla 3).

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

- En EUA, 14 a 27,9 casos por cada 100.000 habitantes utilizando una definición estricta y entre 42,7 a 63 casos por cada 100.000 personas utilizando una definición más amplia de FPI.

Figura 1.

Sobrevida a 5 años en FPI comparada con diferentes neoplasias. Traducido de: Eur Respir Rev 2012; 21(124): 141-6. American Cancer Society, 2010



- En Europa, varía de 1,25 a 23,4 casos por cada 100.000 habitantes.
- En Japón, 2,95 casos por cada 100.000 habitantes.
- En Taiwán de 6,7 casos por cada 100.000 habitantes utilizando una definición de criterio más amplio y de 4,9 cada 100.000 utilizando una definición más estricta.
- Por otra parte, la incidencia anual reportada de FPI es:
- En EUA varía entre 6,8 a 17,4 por cada 100.000 habitantes.
- En Europa, varía entre 0,22 a 7,4 casos cada 100.000 habitantes.
- En Taiwán fue de 0,6 a 1,4 por cada 100.000 habitantes.

Un hecho importante es que de acuerdo a los diferentes estudios se percibe que la incidencia y prevalencia de FPI se ha incrementado en los últimos años⁹. Sin embargo, se desconoce si este hecho es real o si se trata de un mejor reconocimiento de la enfermedad, o si se debe a la pesquisa incidental en la tomografía de tórax.

De acuerdo a la normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la FPI de la SEPAR, 2013, se estima que en España la FPI puede estar afectando a unas 7.500 personas.¹⁰

Tabla 5.

Prevalencia e Incidencia FPI/Edad y Género en Bernalillo County, New México 1988 a 1993.

Grupo de Edad (años)	Prevalencia / 100,000 personas		Incidencia / 100,000 personas / año	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
35 – 44	2,7	-	4,0	-
45 – 54	8,7	8,1	2,2	4,0
55 – 64	28,4	5,0	14,2	10,0
65 – 74	104,6	72,3	48,6	21,1
> 75	174,7	73,2	101,9	57,0

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

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

Por otro lado, cuando se estratifican los datos epidemiológicos por sexo y edad es evidente que la FPI predomina en el sexo masculino (~ 2:1) y el número de casos aumenta conforme aumenta la edad, sobre todo en mayores de 75 años¹¹ (tabla 5).

La mortalidad ocasionada por FPI es muy alta e incluso es mayor que la que se describe en algunos tipos de cáncer¹² (figura 1). En términos generales la supervivencia media estimada es de tres años.

En EUA, entre 1992 y 2003 se reportó una mortalidad atribuida a FPI de 61,2 muertes por cada 1.000.000 en hombres y 54,5 por cada 1.000.000 en mujeres¹³. Por otro lado, existe evidencia que sugiere un incremento de la mortalidad de la FPI en las últimas dos décadas (figura 2).

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

HISTORIA NATURAL Y FENOTIPOS

El intento de describir distintos fenotipos en pacientes con FPI se debe a la necesidad de encontrar claves que permitan predecir el comportamiento clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento. La posibilidad de agrupar a los pacientes con FPI según la presencia de determinados rasgos clínicos conformando fenotipos¹⁴, quizás nos permita en un futuro realizar tratamientos más personalizados e idealmente efectivos.

Figura 2.

Tasa de Mortalidad en FPI, 1992–2003 en EUA. (Número de muertes / año/ 1,000,000)
Traducido de: Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:278.

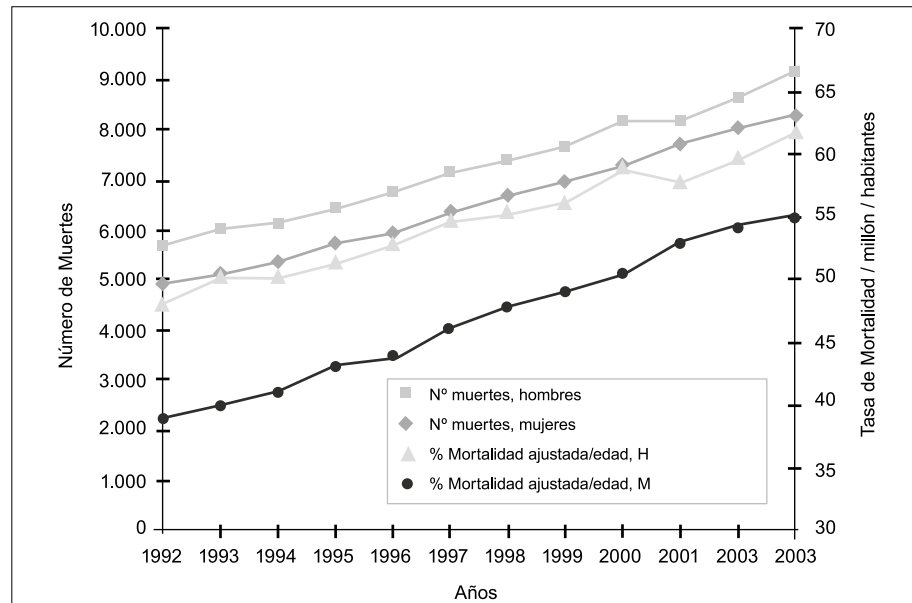
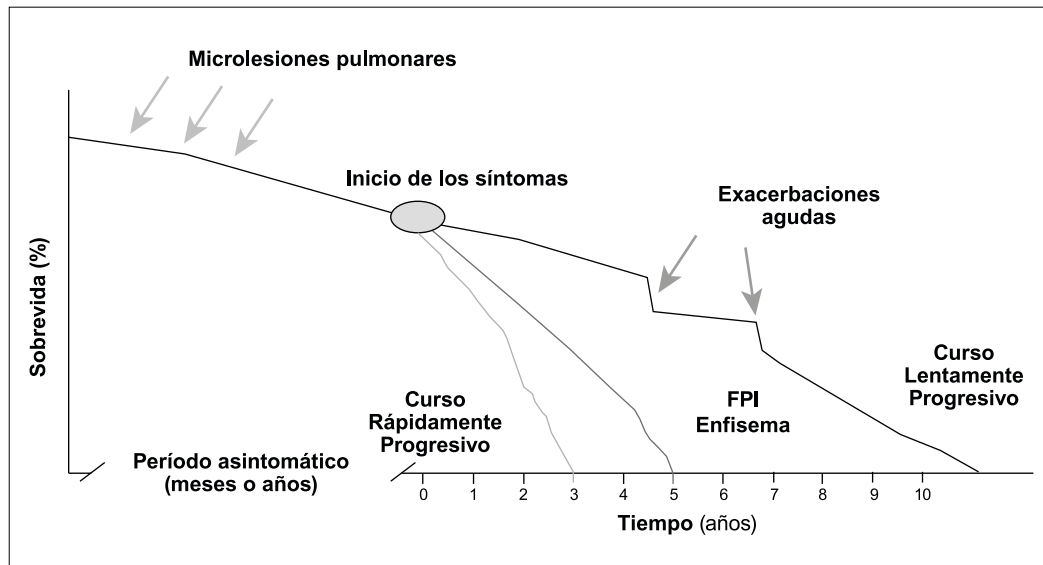


Figura 3.

Diferentes fenotipos de la fibrosis pulmonar idiopática
Traducido de: Lancet 2011; 378 (9807): 1949-61



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

La historia natural de esta enfermedad es difícil de predecir. Hipotéticamente se describen cuatro diferentes fenotipos según la evolución de la enfermedad^{4, 15} (figura 3):

1. *Progresores lentos.*
2. *Progresores rápidos.*
3. *Pacientes que indiferentemente a su progresión presentan exacerbaciones agudas de su FPI.*
4. *FPI con enfisema (síndrome combinado).*

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

El reconocimiento de predictores clínicos y/o serológicos para identificar diferentes fenotipos de comportamien-

to podrá permitir una mejor adaptación a estrategias terapéuticas.

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

Pacientes con progresión lenta, “progresores lentos”:

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

Pacientes con progresión rápida, “progresores rápidos”

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

FPI con evolución indistinta, que presentan “exacerbaciones agudas”^{16–18}

- Pacientes que, independientemente del tipo de progresión, presentan su evolución alterada por episodios de rápido deterioro sin causa aparente (exacerbaciones agudas de FPI).
- Esta exacerbación puede llevar al paciente a la muerte, pero si esto no ocurre, inexorablemente lo conduce a un escalón más bajo de su función pulmonar de lo que estaba previamente.
- Afecta entre un 5 a 20% de los pacientes con FPI en su evolución.
- Se define a la “exacerbación aguda” de FPI como un rá-

Tabla 6.

Criterios clínicos para definir una exacerbación aguda de la FPI

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

pido empeoramiento de la enfermedad sin causa clara y para ello es necesario descartar infección, embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca y toda causa que justifique el cuadro¹⁶ (tabla 6).

- En caso de no cumplirse los criterios de la tabla 6, se denominará “Sospecha de exacerbación aguda”.

Se desconoce hasta la actualidad cuáles son los predictores de una exacerbación aguda, aunque existe alguna relación entre factores predisponentes y el desarrollo de la misma (tabla 7).¹⁷ La importancia de las exacerbaciones agudas deriva en la alta mortalidad que supera el 60%. Asimismo, los pacientes que sobreviven pueden tener una mortalidad anual de hasta 90% luego de que se les otorga el alta hospitalaria.

Tabla 7.

Factores predisponentes de exacerbaciones agudas en FPI

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

FPI con enfisema “síndrome combinado”¹⁹

- La asociación de fibrosis pulmonar idiopática con enfisema ha sido descrita como un nuevo síndrome con características clínicas, funcionales y pronóstico propios.
- Su presentación clínica incluye disnea, antecedente de tabaquismo (actual o previo) en el 90% de los casos, enfisema en lóbulos superiores, fibrosis en los lóbulos inferiores y alteraciones del intercambio gaseoso.
- Los estudios funcionales muestran una capacidad pul-

monar total conservada (CPT) con aumento del volumen residual (VR) (“*volúmenes pulmonares seudonormales*”).

- Asimismo se ha descrito una CVF basal mayor con respecto a la FPI aislada y una menor caída de la CVF en el seguimiento, sin embargo, el intercambio gaseoso está gravemente comprometido desde el diagnóstico inicial.
- Se asocia frecuentemente a hipertensión pulmonar lo que le confiere un peor pronóstico (con supervivencia a un año de 60%).

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

- Se considera FPI asimétrica cuando el daño pulmonar predomina sustancialmente en uno de los pulmones.
- Un hecho interesante es que estos pacientes presentan más frecuentemente enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)⁴, mayor compromiso del pulmón derecho y sobre todo tienen una mayor afectación del mismo lado del pulmón sobre el que duermen.

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

DATOS CLÍNICOS

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

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

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

Al examen físico se pueden apreciar estertores crepitantes tipo “velcro” en el 90% de los pacientes y acropaquias hasta en el 50% de los mismos. Por ello, se propone que los estertores crepitantes tipo “velcro” deben considerarse como un alerta para el diagnóstico precoz de la FPI²⁰, sobre todo en pacientes mayores a 60 años y si son persistentes en el tiempo.

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

- Síndrome seco (xeroftalmia y/o xerostomía).
- Úlceras orales.

- Debilidad muscular.
- Artritis/artralgias.
- Fenómeno de Raynaud.
- Rigidez matinal.
- Disfagia.
- Manifestaciones dermatológicas.
- Manifestaciones oculares.

El retraso en el diagnóstico de FPI desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta alcanza entre 2 a 3 años²¹. Las razones de dicho retraso pueden ser por factores relacionados con el paciente, como la resistencia en el reconocimiento de síntomas que anuncian una enfermedad y el enmascaramiento de los síntomas por el sedentarismo que genera la disnea en ejercicio; factores vinculados a la propia enfermedad que pasa desapercibida debido a que generalmente se presenta con una forma lenta; y factores vinculados al médico, que puede no reconocer este tipo de patologías por tratarse de una enfermedad de baja prevalencia.

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

EVALUACIÓN FUNCIONAL EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO EN FPI

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

Los estudios funcionales de evaluación diagnóstica inicial y según la accesibilidad, deberán ser lo más completos posibles, incluyendo espirometría, volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono (DL_{co}) y prueba de caminata de 6 minutos (C6M) con oximetría de pulso (tabla 8).

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

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

Los parámetros de seguimiento y monitoreo del tratamiento que han sido más empleados incluyen la CVF y la DL_{co}.²² Distintos estudios han demostrado una buena co-

Tabla 8.

Parámetros funcionales de evaluación diagnóstica y seguimiento en FPI

Estudios funcionales al diagnóstico	Espirometría difusión de monóxido de carbono (DL _{CO}) Prueba de caminata de 6 minutos
Estudios funcionales al seguimiento	Capacidad Vital Forzada (CVF) cada 6 meses Prueba de caminata de 6 minutos, cada 6 meses o según programa de rehabilitación respiratoria DL _{CO} de acuerdo a criterio médico

* No se recomienda seguimiento seriado con TCAR de tórax

relación entre ambos parámetros con el curso clínico y la supervivencia de los pacientes con FPI.

Una caída de la CVF del 10% y/o DL_{CO} del 15% en un período de 6 meses son predictores de progresión acelerada de la enfermedad y de mortalidad temprana. Sin embargo, ambos parámetros tienen sus limitaciones. La CVF puede dar valores más elevados al inicio (seudo-normalidad) y mostrar menor caída temporal en pacientes que asocian enfisema. Por otro lado, la DL_{CO} es menor en los pacientes que asocian enfisema o hipertensión pulmonar.

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

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

El seguimiento puede completarse con prueba de caminata de 6 minutos²³, sobre todo en pacientes que presentan hipertensión pulmonar, donde hay pobre correlación de la evolución con CVF o DL_{CO}. Asimismo, debe realizarse como parámetro de seguimiento en pacientes en plan de rehabilitación respiratoria, sabiendo que la distancia mínima clínicamente significativa de mejoría se ha sugerido en 30 metros.

RADIOLOGÍA

En Latinoamérica la generalidad de los estudios radiológicos destinados a explorar el sistema respiratorio son interpretados por radiólogos generales porque el porcentaje de radiólogos con entrenamiento específico en dicha área aun

es muy limitado. En México, por ejemplo, el único hospital que ofrece dicho entrenamiento es el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas» (INER). Se trata de un programa de entrenamiento con duración de un año al final del cual se obtiene el título de «Alta Especialidad en medicina; Radiología Torácica» avalado por la Universidad Nacional Autónoma de México. El número de graduados de este curso no supera los 8, incluidos algunos alumnos de Centro y Sudamérica.

Evaluación por Imagen de la FPI

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

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

La imagen de TCAR actualmente tiene un papel primordial en el diagnóstico de la EPID²⁴, sobre todo en los pacientes con sospecha de FPI, y es la técnica indiscutible para su diagnóstico. El objetivo es identificar los hallazgos típicos del patrón de NIU y distinguirlos de los patrones menos específicos presentes en las otras NIIs (tabla 9).

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

Familiarizarse con el patrón NIU tomográfico de la FPI es importante²⁵ ya que en el contexto clínico apropiado esto es suficiente para establecer el diagnóstico de la entidad sin la necesidad de corroborarlo mediante biopsia pulmonar quirúrgica, la cual puede evitarse únicamente cuando la TCAR muestre un patrón de certeza típico de NIU.

Tabla 9.

Criterios por TCAR en FPI

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

Patrón usual	Posible	Incompatible (Cualquiera de las 7 características)
Subpleural, Predominio basal	Subpleural, Predominio basal	Predominio de lóbulos altos o medios
Anormalidades reticulares	Anormalidades reticulares	Predominio peribroncovascular
Panal de abeja con o sin bronquiectasias	Ausencia de las características que figuran como incompatible (ver la tercera columna)	Extensivo vidrio despulido (extensión mayor a las anomalías reticulares)
Ausencia de las características que figuran como incompatible (ver la tercera columna)		Micronódulos (bilateral en lóbulos superiores)
		Discretos quistes (múltiple bilateral lejanas del panal de abeja)
		Atenuación en mosaico (bilateral, en tres o más lóbulos)
		Consolidación segmentos / lóbulos broncopulmonar

Tabla 10.

Cambios tomográficos en FPI. Consenso 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT.

Opacidad reticular basal, subpleural y bilateral, diagnóstico posible de patrón usual
Diagnóstico definitivo con «panal de abeja», rasgo más específico del patrón usual
Rasgos en TCAR: espacios aéreos quísticos agrupados, de diámetro variable (3 – 20 mm), distribución subpleural y de pared gruesa bien definida
«Panal de abeja» en distribución apropiada, valor predictivo positivo para patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) en rango de 90–100%

Respiratory Research 2013, 14 (Suppl 1): S2

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

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

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

Estas alteraciones tienen una distribución característicamente basal y periférica, con frecuencia en parches (ima-

Imagen 1.

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

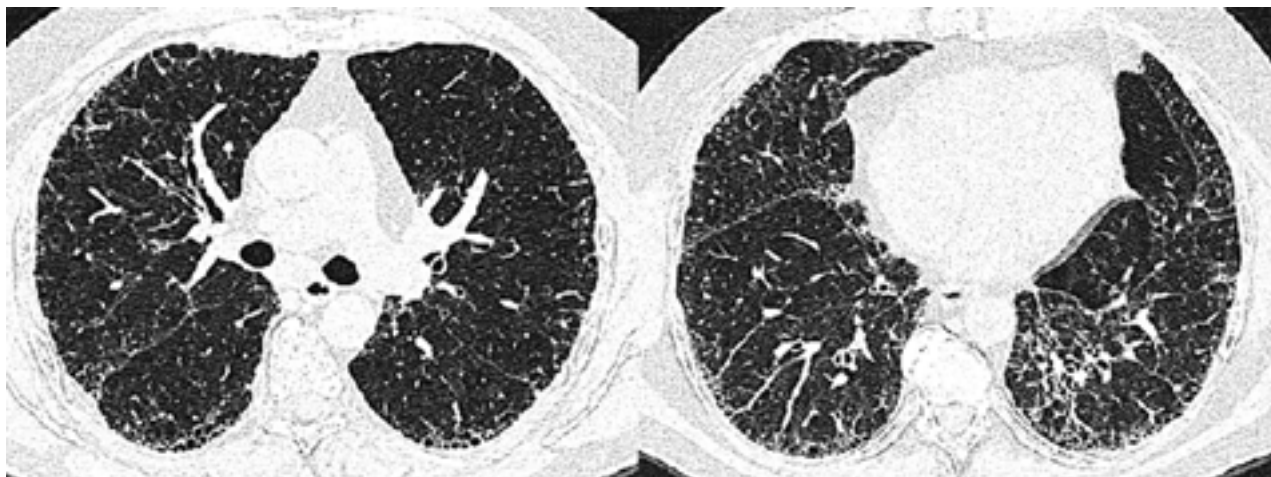


Imagen 2.

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



gen 1). El «panal de abeja» consiste en espacios aéreos quísticos de diámetros variables (3–20 mm) agrupados en varias hileras, en donde estos quistes comparten paredes bien definidas (imagen 2), hallazgo imprescindible para diagnosticar con certeza el patrón de NIU.

Los rasgos tomográficos de un patrón definitivo de NIU pueden observarse en forma asimétrica en 25% de los casos ²⁶ (imagen 3). Este patrón de distribución de fibrosis es más común en FPI que en otras EPID fibróticas.

Imagen 3.

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



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

Protocolo para realizar la TCAR (Anexo 1) y glosario (Anexo 2) ²⁵

Anexo 1.

Protocolo para TCAR de pulmón

<p>Decúbito supino</p> <p>Modo de adquisición; secuencial Fases: inspiración y espiración máxima Espesor de corte: 1 mm Intervalo: 10 mm mAs: 200 kV: 120-140 Tiempo de rotación: 0.5 - 1 seg. (por corte; 23 cortes aprox.) Filtro: definido; 60; ventana de reconstrucción; pulmón FOV: se debe de incluir todo el pulmón, desde lóbulos superiores hasta los inferiores Matriz de reconstrucción; 512 x 512 Dosis aproximada: 3.36 mGy, en cada fase, 6.72 mGy en total. en ambas fases</p>
<p>Decúbito prono</p> <p>Modo de adquisición; secuencial Fases: inspiración y espiración máxima Espesor de corte: 1 mm Intervalo: 10 mm mAs: 200 kV: 120-140 Tiempo de rotación: 0.5 - 1 seg. (por corte; 23 cortes aprox.) Filtro: definido; 60; ventana de reconstrucción; pulmón FOV: se debe de incluir todo el pulmón, desde lóbulos superiores hasta los inferiores Matriz de reconstrucción; 512 x 512 Dosis aproximada: 3,36 mGy, en cada fase, 6,72 mGy en total, en ambas fases</p>
<p>Técnica para paciente “difícil” (insuficiencia respiratoria severa)</p> <p>Modo de adquisición: Helicoidal (volumétrico) Fase: Inspiración máxima; una sola inspiración Espesor de corte: 3-5 mm Intervalo: 3-5 mm mAs: 200 kV: 120-140 Tiempo de rotación: 0.5 - 1 seg. Pitch: 1 (se utiliza intermedio para mayor calidad de imagen) Reconstrucciones: 1 x 1 mm Filtro: definido, 60; ventana de reconstrucción; pulmón FOV: se debe de incluir todo el pulmón, desde lóbulos superiores hasta los inferiores Matriz de reconstrucción; 512 x 512 Dosis aproximada: 25,05 mGy Duración de la exploración: 6,8 seg.</p>

Anexo 2.

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



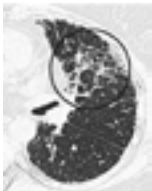
Vidrio deslustrado: Incremento en la atenuación del parénquima pulmonar a través del cual aun es posible observar el trayecto de las vía aérea y los vasos pulmonares



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



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



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



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



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



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

Bibliografía del Anexo 2

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

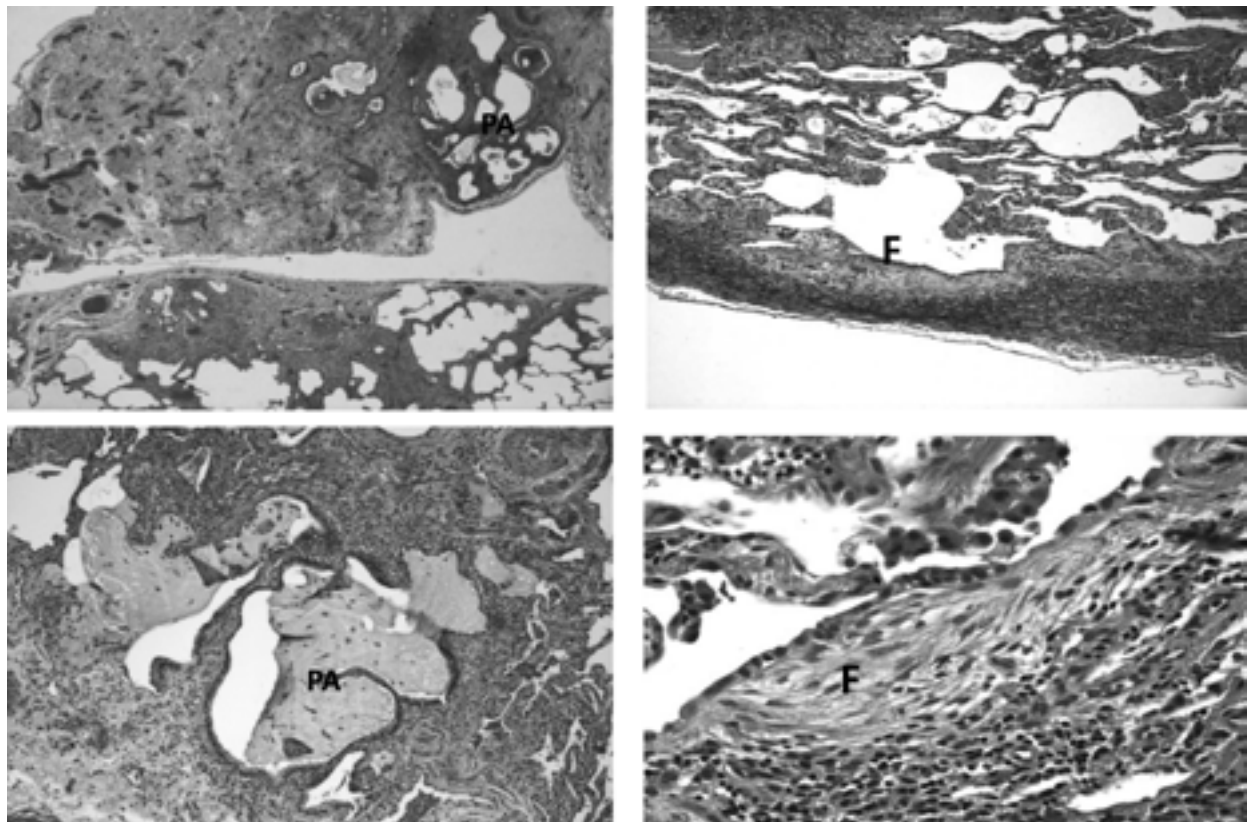
Tabla 11.

Características histológicas. Traducido de: Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-8

Patrón NIU (Todos los criterios)	Probable NIU	Posible NIU (Todos los criterios)	No NIU (Todos los criterios)
1) Evidencia de fibrosis marcada/ distorsión de la arquitectura ± Panal de abeja de predominio subpleural/distribución paraseptal	1) Evidencia de fibrosis marcada, distorsión de la arquitectura ± panal de abeja	1) Parche o involucro difuso del parénquima pulmonar por fibrosis con o sin inflamación intersticial	1) Membranas hialinas
2) Presencia de parches de pulmón y fibrosis	2) Ausencia de cualquier parche o focos de fibroblastos pero no ambos	2) Ausencia de otros criterios para NIU (ver el patrón NIU)	2) Neumonía organizada
3) Presencia de focos de fibroblastos	3) Ausencia de características en contra de NIU (ver cuarta columna) o sólo cambios de «panal de abeja»	3) Ausencia de características en contra de NIU (ver cuarta columna)	3) Granulomas
4) Ausencia de características en contra del diagnóstico de NIU (ver la cuarta columna)			4) Marcada inflamación lejos de penalización
			5) Centrado a la vía aérea
			6) Otras características sugestivas de un diagnóstico alternativo

Imagen 4.

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



HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico histológico de neumonía intersticial usual (NIU)⁴ se realiza en forma más certera cuando hay evidencia

de enfermedad crónica activa. La cronicidad está representada por la fibrosis e imagen de «panal de abeja» microscópica y la actividad está representada por focos de fibroblastos.

El «panal de abeja» consiste en una serie de espacios al-

veolares irregulares, de diferente tamaño, con tabiques finos, revestidos de un epitelio cuboidal o bronquiolar; estos espacios se encuentran frecuentemente llenos con mucina y detritus celulares, macrófagos y neutrófilos, y están rodeados por fibrosis densa que con frecuencia muestra músculo liso intercalado.

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

Esta variación en el estado de fibrosis, desde cronicidad a activa dentro del mismo espécimen de biopsia, es lo que se ha denominado heterogeneidad espacial y temporal, por lo que dependiendo de la etapa de evolución se encontrarán estos hallazgos⁴ (tabla 11 e imagen 4).

Autoanticuerpos en FPI

Como parte del estudio de los pacientes con FPI es descartar la afección sistémica, se recomienda efectuar al menos la determinación del factor reumatoideo (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) con título y patrón.

Se reserva la determinación de anticuerpos específicos y de anticuerpos antipeptidos citrulinados (CCP) según el caso y la disponibilidad de cada Centro.

Es importante señalar que la positividad (moderada) de anticuerpos en pacientes que no presentan manifestaciones asociadas a ETC resulta un dilema frecuente en la práctica. En estos casos es importante consultar con un reumatólogo y dar estrecho seguimiento a estos autoanticuerpos.²⁷

Por otra parte, la enfermedad no caracterizada del tejido conectivo (ENCTC) afecta a aquellos pacientes que presentan manifestaciones clínicas de ETC junto a auto-anticuerpos, pero que no reúnen los criterios para una ETC definida.²⁸

Se desconoce con certeza cuál es la historia natural de estos pacientes; algunos proponen que su comportamiento pulmonar se asemeja a las ETC, mientras que otros piensan que se trata de un grupo intermedio entre la FPI y las EPID asociadas a ETC.²⁹

Existe cierta evidencia que muestra que los pacientes con FPI y anticuerpos positivos se comportan igual a los pacientes con FPI que tienen anticuerpos negativos. Sin embargo esta similitud parecería no existir entre los pacientes con FPI y anticuerpos positivos y aquellos con ENCTC³⁰⁻³¹, ya que estos últimos presentan menor edad, predominio del sexo femenino, mayores títulos de ANA y menor frecuencia en TCAR de un patrón típico de NIU.

Por otra parte, se puede encontrar NIU en pacientes con ETC definida, siendo la más reportada la artritis reumatoidea

(AR), en donde la supervivencia de los pacientes con EPID asociada a AR con patrón de NIU es similar a la de los pacientes con FPI³²⁻³⁴

COMORBILIDADES ASOCIADAS A FPI

Es importante realizar una evaluación integral en estos pacientes, ya que no es rara la presencia de comorbilidades que requieren atención adicional; entre las que encontramos frecuentemente⁴:

Hipertensión pulmonar

La HP es frecuente en FPI con prevalencia del 32%, siendo aún mayor en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada (46% en los pacientes con FPI en lista de espera para trasplante pulmonar) y en el síndrome combinado con enfisema.³⁵⁻³⁶

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

Enfermedad por reflujo gastroesofágico en FPI

La asociación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con FPI se ha reportado hace mucho tiempo atrás, pero la relación temporal y la causalidad entre ambas no ha sido establecida. El ERGE se ha invocado como agente promotor de daño epitelial alveolar y fibrosis pulmonar. Estudios histológicos apoyan esta hipótesis y han descrito un patrón de fibrosis centrolobulillar asociado.

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

El tabaquismo favorece la relajación del esfínter esofágico inferior y el desarrollo de ERGE. La relación causal entre tabaquismo, ERGE y fibrosis pulmonar no ha sido bien establecida. Estudios limitados y con bajo número de pacientes han constatado una prevalencia elevada y variable de ERGE en FPI, del 35 al 94%. Raghu³⁷ reportó una prevalencia de 87% en 65 pacientes con FPI.

El ERGE puede ser asintomático y subestimado por el monitoreo del pH en un número considerable de pacientes y se ha postulado como posible causa de exacerbación aguda de la FPI.

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

Trastornos respiratorios del sueño asociados a FPI

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

Se han reportado prevalencias de hasta el 88% de SAOS en pacientes con FPI evaluados con polisomnografía (PSG)³⁸, en donde la escala de Epworth y el cuestionario de desórdenes del sueño no se consideraron como métodos útiles de evaluación diagnóstica para esta población.

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

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

TRATAMIENTO DE LA FPI

Consideraciones generales

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

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

En el año 2011 la *ATS/ERS/JRS/ALAT* publicó las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia para diagnóstico y tratamiento de la FPI.⁴ Desde esa fecha han aparecido diversas guías nacionales que han diferido parcialmente del consenso.

En la FPI recién se vislumbra un tratamiento farmacológico específico. Los medicamentos utilizados hasta un pasado muy reciente no han sido producto de ensayos clínicos controlados, como veremos más adelante. Es importante considerar también el tratamiento general que apunta al control de síntomas y comorbilidades.

Tratamiento farmacológico

Terapia clásica

La recomendación internacional del año 2000³ fundamentaba la racionalidad de la terapia en el argumento vigente de ese tiempo: que la enfermedad era básicamente inflamatoria y ello conducía secundariamente a fibrosis.

Los corticoides y los citotóxicos, principalmente la azatioprina y la ciclofosfamida, eran la base del régimen terapéutico.³⁹ El consenso de 2011 no recomendó el uso de antiinflamatorios. Se dividieron las recomendaciones terapéuticas según las evidencias disponibles y según los resultados del balance entre los efectos deseables *versus* los efectos adversos.⁴ Las recomendaciones fueron entonces aquellas fuertemente negativas y otras débilmente negativas, no existiendo ninguna recomendación positiva hasta la publicación del documento (tabla 12).

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

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

En relación al esquema clásico usado, con prednisona e inmunomoduladores como azatioprina o ciclofosfamida⁴⁰, no fue recomendado sin unanimidad en cuanto a la fuerza de las recomendaciones. Posterior al consenso de 2011 apareció el estudio PANTHER, patrocinado por el Instituto Nacional de Salud de EUA (NIH), sobre «*Prednisona, Azatioprina y N Acetilcisteína (NAC) para la fibrosis pulmonar*». El estudio de tres ramas compara la triple terapia clásica y la NAC como monoterapia, contra placebo. Los resultados demostraron que la triple terapia tuvo mayor mortalidad e ingresos hospitalarios que los pacientes que recibieron placebo, por lo que se suspendió su uso y en la actualidad este tratamiento no se recomienda en pacientes con FPI.

La rama del estudio que compara la NAC vs. placebo está todavía en curso y probablemente tendremos resultados en breve.

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

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

Tabla 12.

Cuadro resumen de los principales fármacos ensayados en FPI. Se consideró como resultado objetivo primario positivo en esta tabla aquellos medicamentos que redujeron la progresión de la enfermedad. A la fecha no existen evidencias que ninguno de estos medicamentos mejore de manera significativa a los pacientes con FPI

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

Terapias con recomendación positiva

La N-Acetilcisteína (NAC) es una sustancia precursora del antioxidante glutatión, que está bajo en los pacientes con FPI. Fue propuesta en 2005 como agente terapéutico⁴¹ (en combinación con azatioprina y prednisona). Los resultados mostraron que los pacientes tratados con azatioprina, prednisona y NAC tenían una menor declinación de la capacidad vital forzada y de la DL_{CO}, en comparación con azatioprina y prednisona, pero lamentablemente el ensayo tuvo un 30% de abandono y principalmente careció de una rama de placebo y una con NAC sola.

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

De acuerdo a los resultados finales de la rama de NAC vs. placebo del estudio PANTHER, la NAC no demostró un beneficio en la preservación de la CVF en pacientes con enfermedad leve – moderada, por lo que actualmente su uso no es recomendado.⁴²

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

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

Los primeros estudios sugirieron beneficio de pacientes

con FPI tratados con el medicamento. Posteriormente hubo dos comunicaciones desde Japón⁴³⁻⁴⁴; la primera se suspendió por el comité revisor, por encontrar en el grupo tratado significativamente menos exacerbaciones. La segunda encontró una menor caída de CVF en el grupo tratado y también una diferencia positiva en la supervivencia libre de enfermedad, ambas con significancia estadística.

Sin embargo, hubo objeciones metodológicas a estos ensayos por lo que se realizó un tercer estudio internacional⁴⁵ que comprendió dos ensayos semejantes paralelos: uno de ellos cumplió su objetivo primario, con un resultado positivo en relación a una menor caída de CVF en el grupo tratado; el otro ensayo no cumplió este objetivo y no alcanzó significancia estadística.

Posterior al último consenso 2011 se realizó un metanálisis de los tres estudios principales obteniendo claros resultados a favor de los pacientes tratados con pirfenidona. Es importante señalar que los datos hasta esa fecha sólo mostraban que este medicamento reducía la caída de las pruebas funcionales y probablemente estabilizaba a algunos pacientes, pero no parecía mejorar sustancialmente la enfermedad.

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

En la Unión Europea los consensos realizados en 2012 y 2013 decidieron recomendar a la pirfenidona como el estándar de tratamiento de FPI en pacientes con CVF > 50% y DL_{co} > 35%. La FDA aprobó en 2014 la droga para su uso en EUA de acuerdo a los resultados del estudio ASCEND⁴⁶ que se realizó en 555 pacientes con diagnóstico de FPI corroborado con CVF entre 50 y 90% y DL_{co} entre 30 y 90%, aleatorizados 1:1, tratados durante 52 semanas en 127 centros de diversas partes del mundo. El objetivo primario fue observar la caída de CVF al final del tratamiento y los objetivos secundarios: supervivencia libre de progresión de enfermedad, distancia recorrida en C6M, todas las causas de mortalidad y mortalidad relacionada al tratamiento. Los resultados fueron positivos: los pacientes tratados con pirfenidona redujeron significativamente la progresión de la enfermedad medida por cambios en la caída del porcentaje de CVF desde la basal, 16,5% en el grupo tratado a diferencia del grupo placebo en el que se presentó en el 31,8%; asimismo, el 22,7% de los pacientes con pirfenidona no presenta caída en CVF *versus*

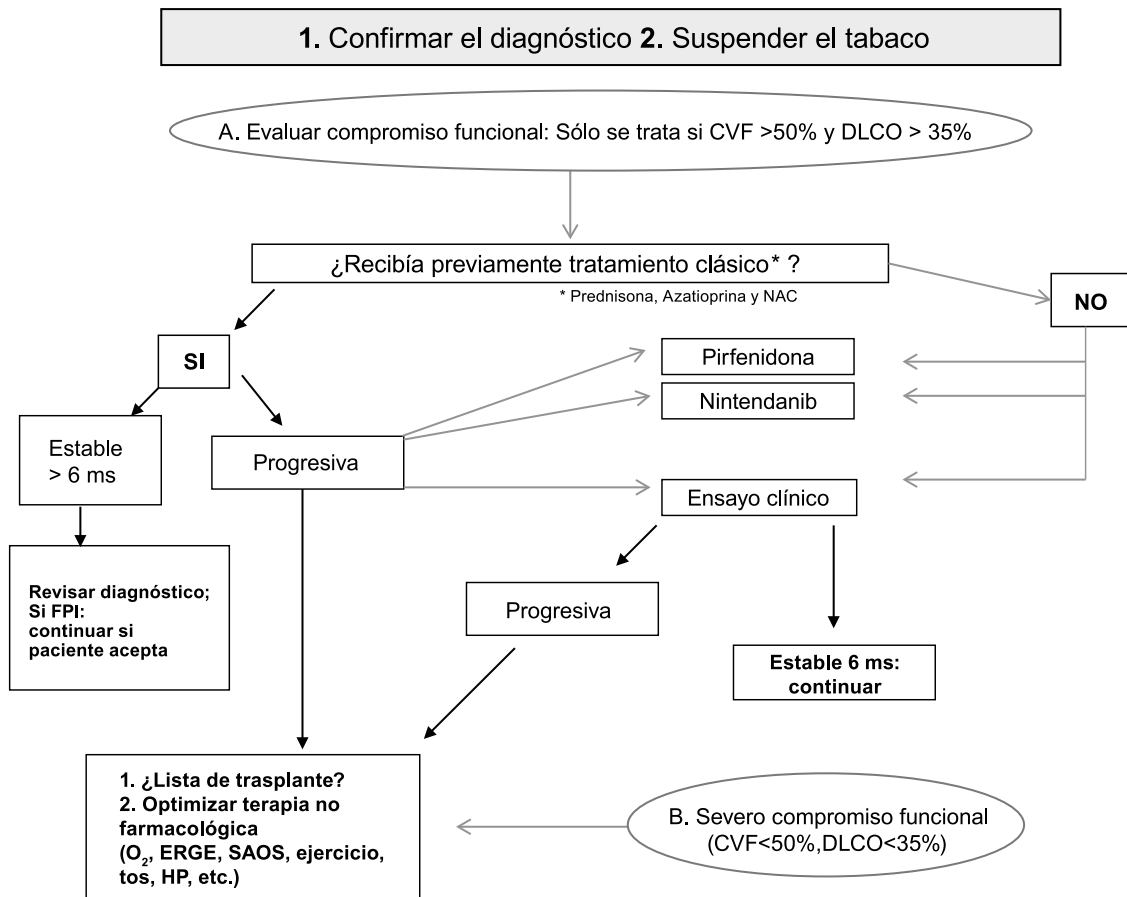
9,7% en el grupo placebo. Además, se demostraron cambios positivos y significativos en la C6M y en el tiempo libre de enfermedad. La suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fue de 14,4% para pirfenidona y 10,8% para placebo. Se concluye que el perfil riesgo–beneficio es favorable en los pacientes con FPI tratados con pirfenidona.

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

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

Figura 4.

El algoritmo de tratamiento de la FPI debe estar sujeto a evaluación clínica continua que nos permitirá elegir cuál es la forma más adecuada de manejo de acuerdo a la evolución de cada paciente, tratando de individualizar el mismo.



En base a la información disponible de los resultados del estudio fase II (tres dosificaciones vs. placebo en 432 pacientes), la dosis de 150 mg cada 12 horas fue la que mostró menor reducción en la caída de la CVF, el número de exacerbaciones y mejoró la calidad de vida.⁴⁷

Estos resultados positivos fueron muy estimulantes y dieron pie a estudios internacionales fase III: los resultados en línea de los estudios INPULSIS-1 y 2 realizados en paralelo, multinacionales, aleatorizados, contra placebo 3:2, para investigar eficacia de la droga en pacientes con FPI, con un total de 513 y 548 pacientes, respectivamente, con diagnóstico de FPI con CVF \geq 50% y DL_{CO} entre 30% a 79%, con dosis de 150 mg 2 veces al día o placebo por 52 semanas. El objetivo primario fue la caída anual (ml/año) en CVF y los objetivos secundarios fueron el cambio en el cuestionario de St. George y el tiempo para la primera exacerbación aguda.

El objetivo primario se cumplió ya que la disminución en la caída de la CVF fue significativamente menor en el grupo de nintendanib comparado a placebo en ambos grupos.

En INPULSIS-2 hubo, de manera significativa, menor deterioro en el cuestionario de calidad de vida de St. George y en riesgo de exacerbación aguda. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia en los grupos que recibieron nintendanib fueron: diarrea 61,5% vs. 18,6% (INPULSIS-1) y 63,2% vs. 18,3% (INPULSIS-2).

Con estos resultados se concluye que el nintendanib a 150 mg cada 12 horas enlentece la progresión de la enfermedad al reducir significativamente la caída de CVF a 52 semanas y se asocia con un perfil aceptable de efectos secundarios.⁴⁸

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

Tratamiento No farmacológico

Supresión del tabaco

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

Oxígeno suplementario

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

En etapas relativamente avanzadas de la enfermedad los pacientes pueden presentar una saturación basal de la he-

moglobina muy poco alterada, pero cae en forma manifiesta con el ejercicio y esta caída debe ser el parámetro usado para indicación de oxigenoterapia.

Hay pocos datos en la literatura para avalar esta indicación y por lo menos un estudio retrospectivo no encuentra ventajas en la supervivencia. El consenso 2011 marca el uso de oxígeno como una recomendación fuerte, pero sin unanimidad. No obstante, muchos médicos que tratan estos pacientes comparten la experiencia de que la oxigenoterapia mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. En algunos pacientes que presentan apneas durante el sueño, con bruscas caídas de la saturación de oxígeno, es conveniente usarlo al dormir.

Rehabilitación pulmonar

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

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

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

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

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

Trasplante pulmonar

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

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

El trasplante pulmonar, sin embargo, es una terapia cara, que se realiza en pocos centros y que requiere que el candi-

dato permanezca cerca del lugar donde se realiza el procedimiento, antes y después del trasplante, por largos períodos. Por todo ello, debe considerarse muy prudentemente esta indicación para evitar viajes, gastos y falsas expectativas para los pacientes.

Tratamiento de complicaciones y comorbilidades

Exacerbaciones agudas

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

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

Hipertensión pulmonar

Se ha utilizado el epoprostenol y bosentán en pequeñas series de pacientes y no se cuenta con suficiente experiencia.

Por otra parte, el sildenafil, en un grupo pequeño de pacientes, ha mostrado mejorar la prueba de caminata y la hemodinamia pulmonar. El Consenso de 2011 sugiere una prueba de terapia vasomoduladora en hipertensiones severas pero como una débil recomendación dado la pobre calidad de la evidencia disponible.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

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

Hay fundamentos muy pobres en la literatura y hay riesgo potencial de neumonías y de osteoporosis con el tratamiento crónico del ERGE con inhibidores de la bomba de protones. Es un terreno en discusión, aunque recientemente se publicó un polémico trabajo retrospectivo sobre pacientes con terapia anti reflujo que mostró una asociación con mejor sobrevida en FPI. Este trabajo ha sido criticado por su metodología y es claro que se requiere mayor investigación del problema.

Conclusiones

Un rápido esquema para el abordaje y tratamiento del paciente con FPI sería:

- Corroborar el diagnóstico y antigüedad de la enfermedad (anamnesis, exclusión de otras causas de fibrosis, análisis del TCAR, discutir en reunión multidisciplinaria y decidir si se realizan estudios invasivos (lavado bronquioalveolar [LBA] y biopsia quirúrgica), en especial en los casos no concluyentes.
- Evaluación funcional: escala de disnea, espirometría, DLCo, prueba de caminata de 6 minutos.
- Evaluación en casos especiales:
 - a. FPI + enfisema, casos avanzados, DL_{co} muy baja: ecocardiograma BDD y medida de PAP.
 - b. Historia sugerente + compromiso radiológico unilateral: estudiar ERGE.
 - c. Historia + obesidad, + hipoxemia desproporcionada estudiar oximetría nocturna y/o polisomnografía.

1. Decidir intento terapéutico con fármacos (figura 4).
2. Siempre estimular el ejercicio controlado, evaluar necesidad de oxígeno (nocturno); evaluar/ tratar comorbilidades.
3. Control en 4–6 meses (según antigüedad de la enfermedad), ver tabla 6 (página 8).
4. Análisis de evolución semestral en reunión multidisciplinaria con clínicos, radiólogos y patólogos.

Propuestas de educación continua

En 2013 se reportó el número de sedes académicas en LA para la formación de recursos humanos en el área de neumología⁴⁹ (tabla 13), detectando que de los 19 países hay 15 con menos de 5 sedes e incluso 3 países que no cuentan con alguna, lo que se traduce en el número de egresados por año

Tabla 13.

Número de sedes académicas y duración (años) de los programas de entrenamiento en LA para la formación de recursos humanos en el área de neumología, según datos tomados de Archivos de Bronconeumología 2013.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.07.011>. Sin embargo, en la reunión para desarrollar este documento, Panamá reporta que el número de egresados al año es menor por lo que se deberá corroborar estos datos

País	Sedes de especialidad	Años de entrenamiento			Egresos por año
		Medicina Interna	Neumología	Total	
Argentina	20	1 - 3	3	4 - 6	20
Bolivia	3	1	3	4	6
Brasil	27	2	2	4	75
Chile	2	3	2	5	6
Colombia	5	3	2	5	5 - 8
Costa Rica	4	2	2	4	3 - 6
Cuba	3	1	3	4	3 - 8
Dominicana	2	3	3	6	4
Ecuador	1	3	3	6	1
El Salvador	1	3	2	5	2
Guatemala	0				
Honduras	0				
Panamá	2	1 - 4	3	4 - 7	30
Paraguay	2		3	3	6 - 8
Perú	8		3	3	10
México	6	1 - 4	3	4 - 7	30
Nicaragua	0				
Uruguay	1	1	2	3	2
Venezuela	4	1 - 3	2	3 - 5	9

Tabla 14.

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

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

Tabla 15.

Proyectos a desarrollar en FPI / LA, los cuales se basan en las principales necesidades reconocidas ahora y de ahí las propuesta de planes a desarrollar para alcanzar las metas fijadas a mediano plazo

Necesidades	Planes a desarrollar
Diagnóstico temprano	Capacitación a médicos de atención primaria, para referencia temprana Creación de un registro Latinoamericano de FPI Discutir diseño e infraestructura
Diagnóstico completo	Educación médica continua a neumólogos, radiólogos, patólogos Red de ALAT Centros de referencia para apoyo en diagnósticos
Acceso a medicamentos	Proyectos de investigación regionales Guía de tratamiento que pueda usarse localmente para Recomendaciones a las autoridades de salud

que en promedio general es de 11 con un rango de 1–75. Se determinó que el total de neumólogos de adultos en estos países es de 6706 y dada la población total en millones se concluye que hay 1,20 neumólogos de adultos por 100.000 habitantes.

Por otro lado, a partir de la encuesta de EPID en LA realizada por el Departamento de Enfermedades Intersticiales de ALAT en 2013 se identificaron los centros de referencia de FP en LA⁵⁰ (tabla 14), detectando que Argentina es el que tiene mayor número (con 7 centros) seguido de Brasil (con 5), sin embargo en el resto de países es prioritaria la conformación de estrategias que permitan el envío eficaz y rápido de estos pacientes para un diagnóstico oportuno.

En este contexto es claro que **el Departamento de Enfermedades Intersticiales de ALAT, con la ayuda de todos los miembros, debe generar y promover estrategias para lograr este propósito**, por lo que se plantean las siguientes acciones:

- Registro de pacientes con FPI con los centros de los miembros que pertenecen al departamento de intersticiales de ALAT registrados en Montevideo 2012 (para conocer la frecuencia aproximada del problema).
- Cursos de sitio o itinerantes para capacitar a médicos de otras especialidades con el fin de sospechar FPI de manera inicial (medicina general y medicina interna).
- Talleres clínico–radio–histopatológicos dirigidos a neumólogos, radiólogos y patólogos para favorecer el diagnóstico multidisciplinario en las EPID, en colaboración con las sociedades locales.

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006; 61: 980–5
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 810–6
- American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and treatment International Consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 646–664
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 14:788–824
- Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of under effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. 2002; 57: 338–42
- Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011; 66: 462–467
- Chih-Cheng Lai, Cheng-Yi Wang, Hsin-Ming Lu, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan e A population-based study. *Respiratory Medicine*. 2012; 106: 1566 –1574
- Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis a population-based study. *Chest* 2010; 137: 129–137
- Collard HR, Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Epidemiology*. 2013; 5: 483–492
- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:343–353
- Taskar V, Coultas D. Exposures and idiopathic lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:670–9
- du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2012; 21: 141–6
- Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 277–84
- Selman M, et al. Accelerated variant of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical behavior and gene expression pattern. *PlosOne*. 2007; 5 e 482
- King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378 (9807): 1949–61
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176: 636–43
- Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Resp J*. 2011; 37: 356–63
- Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 167–75
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al.; Groupe d'Etude de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005 ;26:586–93
- Cottin V, et al. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?. *Eur Resp J*. 2012; 40: 519–521
- Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 842–847
- Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis MI, Schwarz, and KK Brown. 2003. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168: 538–542
- Swigris J, Wamboldt FS, Behr J, M du Bois R, King TE, Raghu G, Brown KK. The six minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis, longitudinal change and minimum importance difference. *Thorax*. 2010; 65: 173–7
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 14: 488–93
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;14: 697–722
- Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax*. 2011;14:226–31
- Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, et al: Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2013;107: 249–255
- Vij R, Noth I, Stek ME. Autoimmune-features interstitial lung disease: A distinct entity. *Chest*. 2011; 140: 1292–1299
- Gómez Carrera L, Gema Bonilla H: Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:249–26
- Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois MR. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Call for Clarification. *Chest*. 2010; 138:251–256
- Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176: 691–697
- Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009; 19: 794–796
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, Lee JS, King TE Jr, Collard HR. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Resp J*. 2010; 35: 1322–132
- Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012; 8: 68–71
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129: 746–752
- Jankowich MD, Rounds SI, Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome. *Chest*. 2012; 141:222–231
- Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE II, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*. 2006; 27: 136–142
- Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009; 136: 772–778
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al Prednisone, azathioprine and N-Acetyl cysteine for pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2012 ; 366: 1968–1977
- Wells A, Kelleher W. Idiopathic Pulmonary fibrosis Pathogenesis and Novel Approaches to Immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 677–679
- Demedts M, Behr J, Buhl et al. High dose of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2005; 353: 2229–2242
- The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2093-101.
- Taniguchi, Ebina, Kondoh, et al Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*. 2010; 35:821–829
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al Double blind, placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047
- Noble P.W., Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glasberg MK, et al Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377:1760–1769
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernadini S, et al ASCEND study group: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2014; 370: 2083–92
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al Efficacy of a tyrosin kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2011; 365: 1079–1087
- Richeldi L, Du Bois R, Raghu G, et al Efficacy and safety of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Eng J Med*. 2014; 370: 2071–82
- Vázquez-García JC, et al. Salud respiratoria en América Latina: número de especialistas y formación de recursos humanos. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:34–9
- Curbelo P. Encuesta de EPID en Latinoamérica-ALAT 2013. *Respirar*. 2013; 5:5–8.

Abreviaturas

EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
NIIs	Neumonías intersticiales idiopáticas
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
NIU	Neumonía Intersticial Usual
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
JRS	<i>Japanese Respiratory Society</i>
SEPAR	Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio
LA	Latinoamérica
CVF	Capacidad vital forzada
DL _{co}	Difusión pulmonar de monóxido de carbono
CPT	Capacidad pulmonar total
VR	Volumen residual
ERGE	Enfermedad por reflujo gastro-esofágico
ETC	Enfermedad de tejido conjuntivo
C6M	Caminata de 6 minutos
VEF ₁ /CVF	Relación volumen espirado forzado en el primer segundo / Capacidad vital forzada
CV	Capacidad vital
RXPA	Radiografía postero–anterior de tórax
TCAR	Tomografía computada de alta resolución
FR	Factor reumatoide
ANA	Anticuerpos antinucleares
CCP	Anticuerpos antipéptidos citrulinados
ENCTC	Enfermedad no caracterizada del tejido conectivo
AR	Artritis reumatoide
HP	Hipertensión pulmonar
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
PSG	Polisomnografía
NIH	Instituto Nacional de Salud (siglas en inglés)
NAC	N-Acetil cisteína
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
LBA	Lavado bronquiolo alveolar
CGRQ	Cuestionario respiratorio St. George
PAP	Presión arterial pulmonar