



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ESTUDIOS DE FACTORES DE RIESGO DIAGNÓSTICO TRATAMIENTO
Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA FIBROSIS PULMONAR
IDIOPÁTICA

JIMENEZ BURI KARLA FERNANDA
MÉDICA

MACHALA
2019



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ESTUDIOS DE FACTORES DE RIESGO DIAGNÓSTICO
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA
FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

JIMENEZ BURI KARLA FERNANDA
MÉDICA

MACHALA
2019



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIOS DE FACTORES DE RIESGO DIAGNÓSTICO TRATAMIENTO Y
PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

JIMENEZ BURI KARLA FERNANDA
MÉDICA

ARREAGA SALAZAR CARLOS JULIO

MACHALA, 01 DE FEBRERO DE 2019

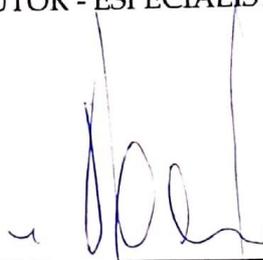
MACHALA
01 de febrero de 2019

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Estudios de factores de riesgo diagnóstico tratamiento y prevención de complicaciones de la Fibrosis pulmonar idiopática, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



ARREAGA SALAZAR CARLOS JULIO
0907400410
TUTOR - ESPECIALISTA 1



GARCIA MALDONADO JORGE ARMANDO
0905102448
ESPECIALISTA 2



SANTILLAN SAMANIEGO MARIA DEL CARMEN
0902882521
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: lunes 11 de febrero de 2019 - 10:38

Urkund Analysis Result

Analysed Document: FIBROSIS U.docx (D47015258)
Submitted: 1/19/2019 11:51:00 PM
Submitted By: kfjimenez_est@utmachala.edu.ec
Significance: 3 %

Sources included in the report:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462016000100005
<http://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-el-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289613000999>
<https://docplayer.es/47215200-Enfermedades-intersticiales-difusas-del-pulmon-fibrosis-pulmonar-idiopatica.html>
<https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-el-tratamiento-farmacologico-articulo-S0300289617300212>
<https://docslide.net/documents/fibrosis-pulmonar-idiopatica-57a08e3f8e893.html>

Instances where selected sources appear:

7

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, JIMENEZ BURI KARLA FERNANDA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Estudios de factores de riesgo diagnóstico tratamiento y prevención de complicaciones de la Fibrosis pulmonar idiopática, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

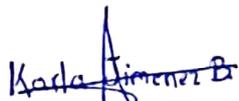
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de febrero de 2019


JIMENEZ BURI KARLA FERNANDA
0106157712

DEDICATORIA

Dedico este trabajo primeramente a Dios, quien me dio la fe, la fortaleza y la salud necesaria para culminar mi meta.

A mis queridos padres Carlos Jiménez y Rosa Buri, por su apoyo, comprensión y amor incondicional, por guiarme por el buen camino y brindarme los recursos necesarios a lo largo de estos años, pero sobre todo porque nunca dejaron que desmayara en conseguir mis objetivos.

A mi hermano por ser una gran motivación a lo largo de mi carrera universitaria porque siempre estuvo a mi lado cuando más lo necesitaba y por confiar siempre en mi.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por bendecirme cada día , por guiarme a lo largo de mi existencia, por ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a mis padres, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas, por los consejos, valores y principios que me han inculcado.

De igual manera a mis queridos docentes, por la paciencia brindada y sobre todo por el compromiso que ellos demuestran y depositan en cada uno de los estudiantes lo cual ha sido fundamental para nuestra formación como médicos.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Carlos Arreaga, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección y conocimiento, permitió el desarrollo de este trabajo

RESUMEN

Introducción: La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad progresiva crónica e irreversible que pertenece al grupo de las neumopatías intersticiales afecta principalmente al sexo masculino a partir de la quinta década de vida con una edad media de diagnóstico a los 65 años, su etiología continúa siendo desconocida sin embargo existen diferentes factores predisponentes como la genética, el tabaquismo, la exposición ambiental y el reflujo gastroesofágico. Las manifestaciones clínicas, los estudios imagenológicos y la histopatología son claves en su diagnóstico. Actualmente la pirfenidona y nintedanib son los únicos fármacos aceptados para el tratamiento de esta patología.

Objetivo: identificar los principales factores de riesgo de la fibrosis pulmonar idiopática, el diagnóstico y el abordaje terapéutico más adecuado para evitar complicaciones de la enfermedad.

Métodos: La metodología del presente trabajo se realizó a través de la búsqueda de revisiones bibliográficas obtenidas de las diferentes plataformas académicas y otras páginas de importancia científica tales como ScienceDirect, Cochrane, Pubmed, Medline , The Lancet , New England Journal of Medicine y Google Académico .

Conclusión: La identificación de los factores de riesgos y el diagnóstico precoz de la fibrosis pulmonar idiopática son esenciales para iniciar lo antes posible un tratamiento médico oportuno; en la actualidad los fármacos recomendados bajo evidencia científica incluyen la nintedanib y pirfenidona quienes demostraron disminuir la caída de la capacidad vital forzada, mejora la calidad de vida del paciente y reducir la progresión de la enfermedad.

Palabras claves: Fibrosis pulmonar idiopática, factores de riesgo, diagnóstico, pirfenidona, nintedanib

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic and irreversible progressive disease that belongs to the group of interstitial lung diseases, it mainly affects the male sex from the fifth decade of life, with an average age of diagnosis at 65 years, its etiology remains unknown, however there are different predisposing factors such as genetics, smoking, environmental exposure and gastroesophageal reflux. Clinical manifestations, imaging studies and histopathology are key in its diagnosis. Currently, pirfenidone and nintedanib are the only drugs scientifically accepted for the treatment of this pathology.

Objective: to identify the main risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis, the diagnosis and the most adequate therapeutic approach to avoid the complications of the disease.

Methods: The methodology of the present work was carried out through the search of bibliographic reviews obtained from the different academic platforms and other pages of scientific importance, such as ScienceDirect, Cochrane, Pubmed, Medline, The Lancet, New England Journal of Medicine and Google Scholar .

Conclusion: The identification of risk factors and the early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis are essential to start prompt medical treatment as soon as possible; currently, the drugs recommended under scientific evidence include nintedanib, pirfenidone, which have been shown to decrease the fall in forced vital capacity, improve the patient's quality of life and reduce the progression of the disease.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; risk factors; diagnosis; pirfenidone, nintedanib

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	7
AGRADECIMIENTO.....	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	10
INDICE.....	11
INTRODUCCIÓN.....	12
1. DESARROLLO.....	13
1.1. DEFINICIÓN.....	13
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	13
1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	13
1.4. DIAGNÓSTICO.....	15
1.5. TRATAMIENTO.....	21
1.5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	21
1.5.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	26
1.6. COMPLICACIONES.....	26
1.7. PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES Y EXACERBACIONES.....	31
2. CONCLUSIONES.....	32
3. BIBLIOGRAFÍA.....	33

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una patología pulmonar crónica irreversible alveolo intersticial en la cual el tejido alveolar es sustituido por tejido cicatricial lo que impide la adecuada función de intercambio gaseoso por la reducción de tejido viable para ello. Produce gran discapacidad y acortamiento de la expectativa de supervivencia⁽¹⁾

La etiología de este enfermedad no se conoce con certeza aunque se la asociado como consecuencia de una predisposición genética, sin embargo existen varios factores desencadenantes que influyen en el desarrollo de la patología tales como el consumo de tabaco, exposición al polvo de madera o metálico, al sílice, las actividades agrícolas y en ganadería.⁽²⁾⁽³⁾

La FPI es más frecuente en los hombres 2:1, sobre todo en mayores de 65 años. Según las estadísticas de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) indican que la prevalencia en Estados Unidos es de 14 a 27.9 casos por cada 100.000 habitantes, y en los países europeos varía de 1.25 a 23.4 casos por cada 100.000 habitantes en cuanto a los datos epidemiológicos nivel de Latinoamérica son muy escasos.⁽⁴⁾

El diagnóstico de la FPI se basa en una anamnesis adecuada indagando en los antecedentes familiares, ocupacionales y el hábito tabáquico.⁽⁴⁾La confirmación diagnóstica requiere la exclusión de otras entidades conocidas de enfermedad intersticial pulmonar, patrón radiológico característico de neumonía intersticial usual (NIU) en tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución y un patrón histopatológico semejante a NIU por FPI.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

En 2015 se actualizaron las recomendaciones terapéuticas de la FPI basado en la nueva evidencia científica nivel 1 para 2 medicamentos antifibróticos, pirfenidona y nintedanib.⁽⁷⁾

La N-acetilcisteína (NAC) acorde los estudios realizados no la recomiendan como tratamiento de la FPI ya que los resultados fueron no significativos; igualmente la triple terapia que incluía prednisona, azatioprina y NAC en la actualidad tampoco se recomienda debido causaba mayor mortalidad y número de ingresos hospitalarios⁽⁸⁾

Los pacientes con FPI pueden adquirir durante el transcurso de la enfermedad diferentes complicaciones y comorbilidades tales como enfisema pulmonar, Ca de pulmón, el reflujo gastroesofágico, hipertensión pulmonar, apnea obstructiva del sueño y agudizaciones de la misma que influyen en el pronóstico de la enfermedad.⁽⁹⁾

DESARROLLO

DEFINICIÓN

La FPI es una patología caracterizada por una reducción progresiva de la función pulmonar, de etiología desconocida, cuyo patrón característico es el de la neumonía intersticial usual (NIU), ocurre fundamentalmente en adultos mayores, es rápidamente progresiva, de curso crónico e irreversible.⁽¹⁰⁾⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en Estados Unidos de FPI va de un rango 14 a 27.9 casos por cada 100.000 habitantes; es menor en Europa con 1.25 a 23.4 casos mientras que en Japón 2.95 casos.⁽⁴⁾ En cuanto a la incidencia en EEUU es de 6.8 a 17.4 casos por cada 100.000 habitantes y en Europa es inferior de 0.22 a 7.4 casos según los registros anuales.⁽⁴⁾

En Argentina en el año 2014 se evidenció una mortalidad de 5,59 por cada 100.000 habitantes. Se observó un aumento de 72,3% de mortalidad por FPI ajustada por edad y sexo entre 1997 y 2014. Se intentó investigar datos epidemiológicos en Ecuador, sin embargo no se registran estadísticas respecto a esta patología.⁽¹¹⁾

La FPI es más frecuente en hombres se cree que esto puede estar asociado a los antecedentes del tabaquismo que es más alto dentro de este grupo de pacientes; la edad media de diagnóstico a los 65 años, es muy raro que se presente en personas menores de 50 años. Aunque el curso de esta entidad es muy variable, la supervivencia desde el diagnóstico varía entre 2 a 4 años.⁽¹²⁾

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La causa de la FPI es desconocida, sin embargo es probable que esta patología sea la consecuencia de la acción de diferentes factores en individuos con predispuestos genéticamente:⁽¹³⁾

Edad: Se considera que la FPI es una patología del envejecimiento más frecuente de las neumopatías intersticiales por lo que la edad avanzada se asocia con un riesgo más alto de adquirir la patología, presentándose frecuentemente en adultos > de 50 años.⁽¹⁴⁾

Sexo: la FPI es más frecuente en hombres que en mujeres esto puede deberse porque ellos están constantemente a mayor exposición en su lugar de trabajo y la mayor tendencia al consumo de tabaco.⁽¹⁴⁾

Factores genéticos: Se estima que entre el 2,2 y el 3,7% de las FPI tienen características hereditarias dominantes. ⁽⁶⁾ Las mutaciones a nivel de los genes que mantienen la longitud de los telómeros y que se encuentran en el complejo telomerasa, como TERT, TERC, DKC, o RTEL, de la mucina 5B (MUC5B) y del gen de la proteína C y A2 del surfactante y son las alteraciones genéticas más relevante en la predisposición de esta patología. ⁽¹³⁾

Otros estudios han sugerido que un gen de función biológica desconocida denominado ELMOD 2 que se localiza en el cromosoma 4q31, podría ser un gen de susceptibilidad para la FPI familiar considerada autosómica dominante con penetración variable. ⁽²⁾

Tabaquismo: El consumo de cigarrillo (> 20 paquetes/año) aumenta el riesgo en 4,6 veces más de desarrollar FPI en varones con exposición ocupacional en comparación con la población no expuesta ⁽¹⁵⁾.

De acuerdo a los diferentes estudios analizados un gran porcentaje de sujetos con FPI tienen largos antecedentes de tabaquismo ⁽¹⁶⁾

El humo de cigarro provoca acumulación de las células inflamatorias en la vía aérea pequeña, espacios alveolares e intersticio, debido a un incremento de mediadores proinflamatorios que reclutan a estas células, alteraciones en su apoptosis y un incremento de su supervivencia, además el consumo del tabaco induce la producción del factor de crecimiento transformante TGF- β 1, el cual es un mediador conocido en los procesos de fibrosis. ⁽¹⁷⁾

Factores ambientales: Se estima que la exposición al polvo de madera, sílice, asbesto, latón y acero son medios desencadenantes de la FPI. ⁽¹⁸⁾ Esta asociación apoyó la hipótesis de que la fibrosis pulmonar puede ser un trastorno heterogéneo causado por una serie de exposiciones ambientales y ocupacionales. ⁽¹⁸⁾

En un estudio de caso y controles realizado en el Hospital Universitario de Perugia –Italia demostró que laborar en industrias metalúrgica y siderúrgica (OR 4.8 IC95% 1.5–15.3) y ser agricultor, veterinario o jardinero (OR 2.7 IC 95% 1.5–5.1) incrementa el riesgo de FPI además se confirmó que entre más tiempo de duración hay a la exposición ocupacional mayor es la asociación para producir un riesgo relativo ⁽¹⁸⁾

Reflujo gastroesofágico (RGE): EL reflujo gastroesofágico puede representar un mecanismo importante en la etiopatogenia de la FPI, sin embargo después de analizar la evidencia clínica encontrada hasta la actualidad, no está claro si la elevada prevalencia del

RGE en la FPI está relacionada patológicamente con el desarrollo, la progresión o la exacerbación de la patología a lo largo del tiempo. ⁽¹⁹⁾

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FPI se basa en los siguientes criterios : ⁽⁴⁾ a) exclusión de otras causas conocidas de Enfermedad intersticial difusa, b) patrón NIU en tomografía computada de alta resolución de tórax (TCAR) y c) combinación del patrón tomográfico y morfológico en biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ). ⁽²⁰⁾

Las manifestaciones clínicas, las imágenes de TCRA y la histopatología desarrollan un papel importante para llegar al diagnóstico de la FPI ; la interacción multidisciplinaria entre médicos, radiólogos y patólogos con experiencia en el descubrimiento de la FPI se considera crucial para la confirmación diagnóstica de la misma. ⁽¹²⁾

Historia clínica y exploración física: los antecedentes médicos deben ser detallados para conocer si existe alguna exposición ambiental, ocupacional o familiar que contribuya al desarrollo de la FPI; además de indagar sobre los hábitos tóxicos. ⁽²¹⁾

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la tos que habitualmente es seca y la disnea de esfuerzo progresiva (síntoma cardinal). Las acropaquias (dedos en palillos de tambor) se presentan en el 50% de los afectados. ⁽⁶⁾

A la auscultación pulmonar existen en el 90% de los pacientes con FPI estertores crepitantes finos inspiratorios tipo velcro bibasales desde fases tempranas de la enfermedad y se auscultan generalmente durante una respiración lenta y profunda. ⁽⁶⁾

Gasometría arterial: en reposo no suele presentar alteraciones, sin embargo cuando la patología está avanzada puede observarse hipoxemia y alcalosis respiratoria leve; aunque en reposo la saturación de oxígeno suele ser normal, en el ejercicio es común el descenso de la misma. ⁽⁶⁾

Radiografía:⁽⁴⁾La radiografía PA de tórax es un método imagenológico que puede ayudar a valorar si un individuo con dificultad respiratoria y/o tos padece una enfermedad intersticial difusa del pulmón (EPID) ; sin embargo la TCAR es la técnica fundamental en el diagnóstico de FPI; la mayor parte de los individuos con manifestaciones clínicas típicas, presentan cambios radiológicos, sin embargo el 10% de los pacientes muestran radiografías normales. ⁽²¹⁾

Los imágenes radiológicas relacionados con EPID suelen mostrar las siguientes características : vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodular y pulmón en panal de abeja, con afectación bilateral y disminución del tamaño de los campos pulmonares.⁽²¹⁾

Tomografía : La TCAR nos permite orientar al diagnóstico de FPI así como también conocer el grado de fibrosis y determinar la fase evolutiva de la enfermedad ⁽²²⁾

Para establecer el diagnóstico de FPI se debe cumplir con los siguientes hallazgos tomográficos:⁽⁴⁾ a) afectación pulmonar de predominio basal y subpleural; b) opacidad reticular; c) panal de abeja con o sin bronquiectasias por tracción y d) Ausencia de rasgos excluyentes del patrón de NIU.⁽²⁰⁾

El panal de abeja es un signo imagenológico crucial para diagnosticar con seguridad el patrón de FPI y se manifiestan como múltiples espacios quísticos agrupados en varias hileras , su tamaño es variable entre 3-20 mm, y posee paredes bien definidas.⁽⁴⁾

En caso de no observarse panalización en la TCAR, pero si la existencia de los otros criterios diagnósticos puede tratarse de un posible patrón NIU, en este caso para establecer un diagnóstico definitivo de FPI deberá realizarse biopsia pulmonar. ⁽²⁰⁾



Presencia de «panal de abeja», que es la presencia de varios espacios aéreos quísticos agrupados en una (flecha a) o más hileras (flecha b)

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

Cuadro obtenido de: Asociación Latinoamericana de Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis pulmonar idiopática. Alat 2015⁽⁴⁾

Broncoscopía (BC) : Es un examen que permite visualizar las principales vías respiratorias mediante el uso de un pequeño tubo flexible denominado broncoscopio el cual se lo inserta por la nariz o boca;⁽²³⁾ previa anestesia tópica (spray o gel de lidocaína al 2% o 4%) de una de las fosas nasales se introduce el broncoscopio a través del meato medio y en caso de ser por vía oral se debe usar un abre bocas rígido para proteger el

instrumento de posibles mordeduras y se debe anestésiar con un spray al 10% o con nebulizaciones de lidocaína al 4 o 5%.⁽²³⁾

Una vez que ha ingresado el broncoscopio avanza por la faringe y la laringe se llega a cuerdas vocales y entra a la tráquea y bronquios, una vez atravesada la glotis, debe realizarse una exploración completa sistematizada de ambos árboles bronquiales, empezando por el presuntamente sano, incluyendo la búsqueda de anomalías estructurales y dinámicas.⁽²³⁾

Antes de administrar la sedación se debe canalizar una vía periférica, misma que se mantendrá hasta el final del periodo de recuperación, el antisialogogo empleado tradicionalmente es la atropina, ya que tiene efecto broncodilatador y ayuda a evitar las reacciones vagales.⁽²³⁾

Uno de los principales objetivos de la BC es la obtención de muestras para su estudio microbiológico, histológico, citológico; las diferentes técnicas diagnósticas se describen a continuación.⁽²³⁾

- **Biopsia transbronquial:** Consiste en la obtención de muestras procedentes de una alteración endobronquial o de la mucosa bronquial, una vez que se ha introducido y acuñado el broncoscopio, se introduce la pinza de la biopsia en el segmento pulmonar deseado y se hace avanzar lentamente la pinza por el canal respectivo hasta notar una leve resistencia.⁽²³⁾

Este procedimiento es de mayor utilidad para el diagnóstico de otros procesos sarcoidosis, infecciones y tumores, en cuanto diagnóstico de la FPI puede resultar difícil, debido a que el tamaño de la muestra suele ser no suficiente para lograr este propósito⁽¹⁰⁾

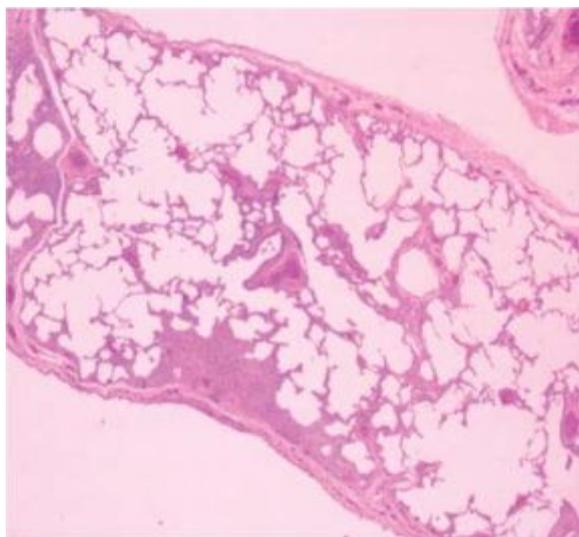
- **Lavado broncoalveolar (LBA):** procedimiento que se efectúa tras la instilación de unos 150 a 200 cc de suero fisiológico estéril (CINa al 0.9%) mediante una jeringa a través del canal del broncoscopio en emboladas de 50 ml en un segmento pulmonar obteniendo un fluido de los componentes celulares y acelulares de los alvéolos e indirectamente del intersticio pulmonar.⁽²³⁾

Es conveniente controlar la aspiración para no colapsar el bronquio y poder obtener más cantidad de líquido, procurando mantener la aspiración alrededor de 20 cm de H₂O, aunque puede variar según el paciente.⁽²³⁾

Los resultados en caso FPI suele mostrar neutrofilia discreta con o sin eosinofilia, sin embargo este procedimiento se usa generalmente para descartar otras entidades.⁽¹⁰⁾

Histopatología: Cuando las características de TCAR no son lo suficientemente diagnósticas, se recomienda efectuar una biopsia pulmonar quirúrgica; tomando en cuenta las necesidades de cada paciente en cuanto a si los riesgos de la biopsia pulmonar quirúrgica superan los beneficios potenciales de la misma; sin embargo en pacientes mayores con comorbilidades asociadas y deterioro fisiológico clínicamente significativa se indica evitar realizarla ⁽¹²⁾

Las características histológicas son: presencia de fibrosis marcada, focos fibroblásticos diseminados, distorsión de la arquitectura, zonas de panalización de predominio subpleural o distribución paraseptal y áreas de parénquima pulmonar normal entremezcladas con las zonas fibróticas. ⁽²²⁾⁽⁴⁾



Fibrosis marcada , con distorsión de la arquitectura y panalización con predominio paraseptal y subpleural

Pruebas funcionales respiratorias: Representan un elemento de gran importancia para el diagnóstico de la severidad de la patología así como del proceso evolutivo , pronóstico y respuesta al tratamiento, por lo tanto en caso de sospecha de FPI se debe efectuar: a) espirometría b) capacidad de difusión, o DLCO c) prueba de caminata de 6 minutos (C6M) con oximetría de pulso. ⁽²⁴⁾

Espirometría: La espirometría es una prueba de la función pulmonar, mediante la cual se mide los volúmenes pulmonares de aire inspirado y espirado y la velocidad con la que esto ocurre. ⁽²⁵⁾ En la espirometría forzada el paciente efectúa una espiración máxima forzada (en el menor tiempo posible) tras una inspiración máxima y valora los siguientes parámetros: ⁽²⁵⁾

- Capacidad vital forzada (CVF): es el volumen de aire que puede ser expulsado tras realizar una inspiración profunda y representa el valor más trascendental como factor pronóstico y evolutivo de la FPI, su valor normal es de unos 3 – 5 litros, y debe ser mayor del 80 % del valor teórico.⁽²⁵⁾
- Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) mide la cantidad de aire que se moviliza en el primer segundo de una espiración forzada, su valor normal es mayor del 80 %.⁽²⁵⁾
- Cociente FEV1/CVF: indica la cantidad total de aire espirado en el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Su valor normal es mayor del 70 %.⁽²⁵⁾

La Capacidad Pulmonar Total (CPT) es el volumen total de aire que se puede mantener en los pulmones después de realizar una inhalación máxima voluntaria y se obtiene de la suma de capacidad vital y volumen residual, su valor normal corresponde a 6 litros de aire.⁽²⁶⁾

El patrón espirométrico más frecuente de la FPI es el restrictivo con disminución en la CVF y CPT porque los pulmones están rígidos e índice VEF1/CVF > 80%; sin embargo una espirometría normal no excluye el diagnóstico de FPI.⁽²¹⁾

La difusión pulmonar de monóxido de carbono o DLCO: sirve para valorar la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares.⁽²⁷⁾

Para realizar este procedimiento el paciente inhala una mezcla de prueba que contiene CO al 0,3%, y durante la medición se agrega un gas inerte como helio (He), metano (CH₃) o neón (Ne), que permitirá evaluar la ventilación alveolar y calcular los volúmenes pulmonares por medio de la dilución del gas; sus valores normales oscila entre 80 y 120%; se considera una disminución leve: DLCO 60%; moderada: DLCO 40-59% y grave: DLCO < 40%.⁽²⁷⁾

La mayoría de los pacientes afectados con FPI la DLCO está disminuida, y si es inferior al 40% respecto al valor de referencia indica una enfermedad avanzada y con pronóstico poco favorable.⁽²¹⁾

Prueba de caminata de 6 minutos (PC6M): valora de forma precisa la capacidad de tolerancia de un individuo a la actividad física, además representa una herramienta muy útil en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las personas con enfermedades respiratorias crónicas; se lleva a cabo en un corredor de superficie plana con longitud de 30 metros.⁽²⁸⁾

La PCM6 consiste en medir la distancia máxima que una persona puede recorrer durante un lapso de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible.⁽²⁸⁾

Durante el desarrollo de la prueba se recomienda al profesional estimular verbalmente al paciente cada minuto como por ejemplo “lo hace muy bien; siga así” debido a que diferentes estudios han demostrado que ayuda superar en promedio los 30 metros; si el paciente se detiene durante el procedimiento, ya sea por disnea, u otros motivos, se debe anotar el tiempo en el que se detiene y en el que reinicia la prueba.⁽²⁸⁾

Se recomienda repetir la prueba tras de un descanso de la menos de 15 minutos, ya que se ha demostrado que en la segunda prueba la distancia recorrida suele ser mayor que en la primera.⁽²⁹⁾

Al inicio y final de la PC6M se debe evaluar la intensidad de la disnea, mediante el uso de la escala de Borg, la cual tiene un puntaje de 0 a 10 puntos, siendo cero la ausencia de dificultad respiratoria y 10, el máximo posible.⁽²⁹⁾

Si durante el procedimiento el paciente presenta dolor precordial, disnea intolerable, marcha tambaleante, sudoración, palidez, calambre musculares, o saturación de oxígeno < 80%.se debe interrumpir inmediatamente la PC6M. Se tiene que registrar la presión arterial frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno antes y después de haber concluido la caminata⁽²⁹⁾

Para obtener la distancia recorrida se contabiliza el número de vueltas recorridas en forma completa y los metros finales donde el sujeto se detuvo al cumplirse los 6 minutos; generalmente las personas sanas pueden recorrer entre 400 y 700 metros en 6 minutos, sin embargo esto depende de la edad, estatura y sexo.⁽³⁰⁾

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento incluye medicamentos antifibróticos; tratar los síntomas esenciales (tos, disnea) y sobre todo evitar los factores agravantes de patología por ejemplo el consumo de tabaco; además se debe tener en cuenta la posibilidad de trasplante pulmonar y en la etapa final de la enfermedad brindar tratamiento paliativo.⁽³¹⁾

En la actualidad no se dispone de tratamientos curativos para la FPI, sin embargo en el año 2015 se actualizaron las nuevas recomendaciones terapéuticas basado evidencia científica nivel 1 mediante ensayos clínicos controlados con placebo y meta análisis se trata de 2

medicamentos antifibróticos nintedanib y pirfenidona los cuales demostraron que reducen la caída de la capacidad vital forzada (CVF) en aproximadamente un 50% .⁽³¹⁾⁽³²⁾

Nintedanib

Los ensayos clínicos denominados TOMORROW e INPULSIS-1 y 2 han demostrado la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la FPI, nintedanib bloquea los receptores tirosina-quinasa ,factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), mismos que se encuentran relacionados con los mecanismos patogénicos que conducen a la enfermedad.⁽³¹⁾⁽³²⁾

Ensayo TOMORROW: se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, fase 2 de 12 meses, en el que participó 432 pacientes elegidos de 92 sitios en 25 países con diagnóstico de FPI al menos 5 años antes de la selección los cuales recibieron al azar una de las cuatro dosis de Nintedanib (50 mg una vez al día y 50 mg,100 mg o 150 mg/12h) o placebo. ⁽³¹⁾⁽³³⁾

Los resultados demostraron que nintedanib, a dosis de 150 mg cada 12 horas, disminuye significativamente la caída de la CVF, las recaídas y mejora la calidad de vida. Posteriormente a estos resultados se realizó dos ensayos simultáneos INPULSIS-1 e INPULSIS-2, para evaluar la eficacia y seguridad de la dosis mencionada. ⁽³⁴⁾

Estudios INPULSIS: son ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, fase 3 en el que se incluyó 1066 pacientes (515 pacientes en INPULSIS-1 y 551 pacientes en INPULSIS-2) procedentes de 205 sitios en 24 países de América, Europa, Asia y Australia los cuales recibieron 150 mg de nintedanib dos veces al día o placebo durante 52 semanas.⁽³⁵⁾

Los criterios de inclusión fueron: tener 40 años de edad o más y diagnóstico de FPI en los últimos 5 años, CVF de 50% o más del valor predicho, DLCO de 30 a 79% del valor predicho y HRCT en los últimos 12 meses y se excluyeron aquellos que recibieron prednisona en dosis altas, azatioprina, *N*-acetilcisteína y cualquier tratamiento en investigación FPI.⁽³⁵⁾

En los dos ensayos el efecto adverso más frecuente fue la diarrea sin embargo en el 90% de los casos fue leve o moderada y en menos del 5% de la población fue motivo de interrupción del fármaco. ⁽³⁴⁾

De acuerdo a los resultados Nintedanib disminuyó la tasa anual CVF en comparación con el placebo; en INPULSIS-1, la tasa fue de -114,7 ml por año en el nintedanib y -239,9 ml en el

grupo de placebo(diferencia de 125,3 ml por año ; IC 95% , P <0,001)y en el INPULSIS-2, la tasa anual de la CVF fue de -113.6 ml en el grupo que recibió nintedanib y -207.3 ml en el grupo de placebo(diferencia, 93.7 ml; IC del 95%; P <0.001).⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

En conclusión, ambos ensayos INPULSIS demuestran que nintedanib reduce la pérdida de la CVF en pacientes con FPI, lo que es consistente con una disminución de la progresión de la enfermedad.⁽³¹⁾

Pirfenidona

Pirfenidona es un fármaco pleiotrópico, que inhibe la proliferación de los fibroblastos, la formación de colágeno y la síntesis de factores de crecimiento entre ellos el TGF- β , TNF- α y PDGF, además posee propiedades antiinflamatorias; su eficacia clínica fue valorada a través de tres estudios clínicos fase 3.⁽⁷⁾⁽³¹⁾

Uno de estos ensayos se realizó en Japón en el cual participaron 275 pacientes y se demostró que este fármaco redujo la disminución de la CVF, mejoró la calidad de vida y la supervivencia en la semana 52.⁽⁷⁾⁽³⁴⁾

A continuación se realizaron los ensayos CAPACITY 004 y 006 (eficacia y seguridad de la pirfenidona para la FPI), realizados en los Estados Unidos, Europa y Australia durante 72 semanas y en los que se incluyó a 779 pacientes.⁽³⁴⁾⁽⁷⁾

En estos ensayos, el punto final primario era el cambio en el porcentaje de la capacidad vital forzada cumpliéndose esta meta en el estudio 004 pero no en el estudio 006, demostrando que la pirfenidona a dosis de 2.403 mg/24 h redujo en un 30% la caída de la CVF y disminuye la progresión de la enfermedad en un 30%, por lo que las autoridades europeas aprobaron su uso sin embargo a EE. UU solicitó un ensayo adicional para respaldar la aprobación de la pirfenidona.⁽³⁴⁾⁽⁷⁾

Estudio ASCEND : ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que se efectuó en 127 lugares de 9 países (Israel, México, Nueva Zelanda, Perú, Australia, Brasil, Croacia ,Singapur y Estados Unidos) en el que participaron 555 pacientes desde julio de 2011 hasta enero de 2013.⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾

Los criterios de inclusión fueron: tener entre 40 y 80 años de edad con diagnóstico confirmado de FPI ,CVF entre 50 a 90%, capacidad de difusión de monóxido de carbono entre 30 a 90% , una relación VEF/CVF de 0.80 o más, y una distancia de caminata de 6 minutos de ≥ 150 m.⁽³⁶⁾

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 2403 mg pirfenidona por día o placebo durante 52 semanas, las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas, cefalea, diarrea, fatiga y rash siendo más comunes en el grupo de pirfenidona mientras que la tos, disnea y empeoramiento de la FPI ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de placebo; estos eventos fueron de intensidad leve a moderada, reversibles y sin secuelas clínicamente significativas. ⁽³⁶⁾

Los efectos del tratamiento fueron evidentes a partir de la semana 13 y hacia la semana 52 los resultados demostraron disminución de la caída de CVF en el grupo de pirfenidona de -122 ml y en el grupo de placebo de -262 ml. Así mismo la pirfenidona, en comparación con el placebo, redujo el riesgo de muerte o progresión de la patología en un 43% (IC 95%, $p < 0,001$).^{(34) (36)}

La dosis recomendada de pirfenidona es de 2.403 mg al día dividida en 3 tomas después de cada comida y se debe ir incrementando la dosis gradualmente de la siguiente manera : semana 1 (una cápsula de 267 mg/8 h) ; semana 2 (dos cápsulas de 267 mg/8 h) y a partir de la semana 3 (tres cápsulas de 267 mg/8 h) .⁽⁷⁾

Utilidad actual de los glucocorticoides

La N-acetilcisteína (NAC) : Fármaco que se caracteriza por ser un potente mediador antioxidante, aumenta la síntesis de glutatión , y reduce la respuesta fibróticas .⁽¹⁰⁾

Estudio IFIGENIA: se trata de un estudio prospectivo multicéntrico en fase III mediante el cual se evaluó la eficacia de la NAC a dosis de 1.800 mg/día en un grupo de pacientes con diagnóstico de FPI; la población en estudio recibió NAC o placebo, en combinación con prednisona y azatioprina.⁽¹⁰⁾

Los resultados demostraron que después de un año, los pacientes que recibieron NAC presentaban un menor deterioro funcional, sin embargo el número limitado de pacientes incluidos, y el corto periodo de tiempo del estudio fueron limitaciones muy discutidas. ⁽¹⁰⁾

El uso de la triple terapia (glucocorticoide, azatioprina y NAC) durante mucho tiempo fue la opción terapéutica recomendada en las guías de consenso, hasta que se conoció los resultados del estudio PANTHER. ⁽¹⁰⁾

Estudio PANTHER: ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia de la triple terapia (prednisona, azatioprina y NAC), en comparación con placebo y NAC en monoterapia. Desde diciembre de 2009 hasta octubre de 2011, se incluyeron 77 pacientes para el Grupo de terapia y 78 en el grupo placebo. ⁽³⁷⁾

Los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 35 y 85 años de edad con diagnóstico de FPI, CVF $\geq 50\%$ y una capacidad de difusión de monóxido de carbono de $\geq 30\%$.⁽³⁷⁾

Antes de un año de iniciado el ensayo, la triple terapia tuvo que ser suspendida por seguridad, debido a que causaba mayor mortalidad y número de ingresos hospitalarios en comparación con el placebo; en cuanto al grupo de placebo y NAC en monoterapia finalizaron el estudio, sin embargo se comprobó que no había beneficio terapéutico alguno de la NAC a las 60 semanas de seguimiento, por lo tanto, acorde a la evidencia científica no se recomienda el uso de corticoides asociados azatioprina como tratamiento de la FPI.^{(7) (37)}

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA FPI		
Agente	Mecanismo de acción	Recomendaciones
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti-TGF 1	Sí. Evidencia científica
Nintedanib	Inhibidor tirosina cinasa	Sí. Evidencia científica
Esteroides + azatioprina + NAC	inmunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulación	Anticoagulante	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Inmunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Inmunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferación/síntesis de colágeno	No utilizar
Ciclosporina	Inmunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti-TNF-alfa	No utilizar
Interferón gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar
NAC en monoterapia	Antioxidante	No utilizar

Obtenido de: Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Supresión del tabaco: es fundamental que el paciente deje el consumo del tabaco una vez que ha sido diagnóstico FPI ya que en la actualidad existe suficiente información donde esta patología se presenta estadísticamente más frecuente en fumadores vs no fumadores. ⁽⁴⁾

Oxigenoterapia: En la actualidad existe poca información que favorezca el uso de oxigenoterapia, al menos un estudio retrospectivo no encuentra ventajas en la supervivencia sin embargo basado en la experiencia de muchos médicos ellos recomiendan su uso ya que puede disminuir las complicaciones derivadas de niveles bajos de oxígeno en la sangre, facilita la respiración, la actividad física y mejora la sensación de bienestar. ^{(38) (2)}

Rehabilitación respiratoria: la rehabilitación respiratoria reduce la intensidad de la disnea, mejora la capacidad de actividad física y disminuye el número de hospitalizaciones y mejora la distancia recorrida en la PM6M. ⁽³⁸⁾

Trasplante pulmonar: La experiencia mundial y de varios centros en Latinoamérica demuestra que el trasplante pulmonar mejora la supervivencia en un 50-60% a los 5 años en los pacientes con FPI. ⁽³⁹⁾

En una Revisión retrospectiva obtenidos de registros de trasplante pulmonar de la Clínica Las Condes e Instituto Nacional del Tórax en los cuales entre 1999 y 2015 se realizaron 87 trasplantes pulmonares en pacientes con FPI, los pacientes tenían una edad media de 56 años y se demostró que la supervivencia fue de 84% dentro del primer año, 71% al tercer año y 58% a los 5 años de realizado el trasplante. ⁽³⁹⁾

COMPLICACIONES

La coexistencia de las comorbilidades incrementa la progresión de la enfermedad, disminuye la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. ⁽⁴⁰⁾

Enfisema pulmonar: El síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE) se caracteriza por presencia de fibrosis en los lóbulos pulmonares inferiores con enfisema en los lóbulos superiores; su pronóstico es no favorable, con una tasa de supervivencia en 5 años de 35 a 80% y con un promedio de 25 meses. ⁽⁴⁰⁾

Las personas con este síndrome suelen ser de sexo masculino y con antecedentes de consumo de tabaco esto se debe a que en los diferentes estudios publicados se ha aislado en los macrófagos alveolares de fumadores con fibrosis pulmonar y enfisema la caolinita, sustancia inorgánica de uso industrial que se encuentra en el cigarrillo. ⁽⁹⁾

La CPFE se caracteriza por disnea grave en el ejercicio; en la prueba de caminata de 6 minutos importante desaturación, con valores espirométricos de CVF, FEV1 y CPT dentro de los parámetros normales o levemente disminuidos, mientras que la DLCO se encuentra muy reducido. ⁽⁹⁾⁽⁴¹⁾

Un estudio realizado desde enero de 2001 hasta diciembre de 2013 en el Hospital Afiliado de la Universidad de Medicina de Harbin; en el que se incluyó dos grupos: 87 pacientes con CPFE que tenían un patrón usual de neumonía intersticial (UIP) según la TCAR, y 105 pacientes con FPI sola. ⁽⁴¹⁾

Al término del período de seguimiento de 60 meses, los resultados demostraron que la tasa media de supervivencia en el grupo de CPFE a los 5 CPFE fue del 43.42% en comparación con el grupo de FPI de 65.56%, mientras que la tasa de mortalidad fue 39.47% para los pacientes con CPEFE y una mortalidad del 23,33% en el grupo de FPI. Por lo tanto el CPFE tuvo una tasa de supervivencia de 5 años significativamente más baja, $P < 0,05$. ⁽⁴¹⁾

En la actualidad no hay tratamientos efectivos específicos para este síndrome, pero se recomienda medidas generales como dejar el hábito de fumar; evitar las exposiciones ambientales en caso de estar asociado a la patología, vacunarse contra los virus de la influenza y la neumonía por estreptococo, y recibir terapia de oxígeno a largo plazo con el objetivo de reducir las exacerbaciones agudas y las infecciones. ⁽⁴²⁾

Para aquellos que tienen una disfunción de ventilación mixta u obstructiva, el uso de broncodilatadores inhalados puede ser una práctica común, sin embargo aún no se conoce si los pacientes con CPFE pueden beneficiarse o no de estos fármacos. ⁽⁴²⁾

A pesar de haber sido aprobado el uso la pirfenidona y Nintedanib en la FPI se necesitan más estudios para comprobar su eficacia en los pacientes con CPFE. ⁽⁴²⁾

Hipertensión pulmonar (HP): Se define como la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg con una presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg ⁽⁴³⁾

Se estima que entre el 8% y el 15% de los pacientes con FPI en las primeras fases de la patología o en el momento del diagnóstico ya tienen HP y a medida que avanza la FPI, esta frecuencia incrementa a un 32–50% de los pacientes, la asociación de HP en los pacientes con FPI aumenta tasa de mortalidad. ⁽⁹⁾

Se debe sospechar de HP en sujetos con FPI cuando presenta disnea de esfuerzo, limitación severa al ejercicio, valores de DLCO severamente disminuidos en relación con los

valores de espirometría, evidencia de insuficiencia cardíaca derecha y agrandamiento de la arteria pulmonar o hipertrofia ventricular derecha en estudios imagenológicos.⁽⁹⁾

La ecocardiografía transtorácica (ETT), que estima la presión sistólica del ventrículo derecho (RVSP) es el método más utilizado para buscar la HP sin embargo la cateterización cardíaca derecha continúa siendo el gold estándar para confirmar el diagnóstico de HP, pero debido a su invasividad no se recomienda como una herramienta de rutina en la práctica clínica.⁽⁹⁾

En la actualidad no existen tratamientos aprobados para el HP en FPI; en diferentes estudios los medicamentos vasodilatadores empleados en el tratamiento de la HP (bosentan, ambrisentan, macitentan, riociguá) no mostraron resultados positivos para ser prescritos en la FPI.⁽⁴³⁾

El ensayo STEP-IPF (Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis) se trata de un estudio aleatorizado y controlado con placebo que evaluó el uso de sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, en pacientes con FPI avanzada (definida por un DLCO basal <35% del valor predictivo) y aunque no alcanzó su punto final primario, algunos pacientes presentaron mejoría de la disnea, calidad de vida y un aumento del 20% de la distancia de la prueba de caminata de seis minutos.⁽⁴³⁾

Actualmente las únicas medidas terapéuticas para la HP asociada con FPI son las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea Respiratoria (ESC / ERS) que consiste en corregir la hipoxia con terapia de oxígeno suplementaria, rehabilitación pulmonar ya que ayuda a la tolerancia al ejercicio y mejorar la calidad de vida y referir al candidato apropiado para el trasplante de pulmón.⁽⁹⁾

Cáncer de pulmón: El riesgo de desarrollar Ca de pulmón en pacientes con FPI es siete veces mayor en comparación con la población general, se estima que la prevalencia varía entre 4% a 13%; además diferentes factores incrementan este riesgo como la edad avanzada, sexo masculino y antecedentes de tabaquismo.⁽⁴⁴⁾

Un estudio longitudinal retrospectivo realizado en Japón evaluó la incidencia acumulada de cáncer de pulmón en pacientes con FPI la cual aumentó de 3.3% en el primer año de seguimiento a 54.7% en el décimo año, la duración media al diagnóstico de cáncer fue de 120 meses desde el diagnóstico.⁽⁴⁴⁾

La tasa de supervivencia media en un estudio realizado fue de 38.7 meses en 23 pacientes con FPI con Ca de pulmón y de 63.9 meses en 158 pacientes sin Ca de pulmón.⁽⁴⁰⁾

El carcinoma de células escamosas es el tipo más común, seguido del adenocarcinoma; el Ca de pulmón en la FPI se suele presentar como lesiones nodulares con áreas de fibrosis en los lóbulos inferior a lo largo de la periferia, clínicamente puede manifestarse con hemoptisis, anorexia y pérdida de peso involuntaria lo que debería elevar el nivel de sospecha de cáncer. ⁽⁴⁰⁾

Un grupo de investigadores griegos recomiendan una exploración anual TCAR en pacientes con FPI, en caso de observarse nódulos de menos de 8 mm se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses; si el tamaño de estos nódulos incrementa se debe realizar la PET-CT. Y si los resultados sugieren un proceso neoplásico se debe efectuar una biopsia. ⁽⁴⁴⁾

La resección quirúrgica de Ca de pulmón en fase temprana puede ser curativa sin embargo la gravedad y la evolución de la FPI puede aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad tras el tratamiento quirúrgico; generando una exacerbación aguda en el 5 a 15% de los casos, lo que conduce a una mortalidad a corto plazo de aproximadamente el 50%. ⁽⁹⁾

Para mejorar el pronóstico quirúrgico de estos pacientes se puede realizar resecciones pulmonares sublobares, terapia de oxígeno de alto flujo durante la cirugía, reducir la sobrecarga de líquidos, y emplear antibiótico terapia profiláctica. ⁽⁹⁾

En un ensayo realizado en Japón investigó el uso de pirfenidona perioperatoria como prevención de una exacerbación aguda posterior a la resección; se empleó la pirfenidona a una dosis de 1200 mg / día durante 2 semanas y se continuó al menos 30 días después de la cirugía, aumentando la dosis a 1800 mg / día. ⁽⁴⁴⁾

Los resultados demostraron que con el uso perioperatorio de pirfenidona hay menor probabilidad de exacerbación aguda. ⁽⁴⁴⁾

El reflujo gastroesofágico (RGE): es una afección en la cual hay un paso anormal de contenido estomacal al esófago debido una falla de la barrera antirreflujo. Los mecanismos que impiden el reflujo son el aclaramiento, el esfínter esofágico inferior y el vaciamiento gástrico adecuado; el fracaso en estos mecanismos de defensa provoca esta patología. ⁽⁴⁵⁾

El RGE y la aspiración oculta de contenido digestivo pueden estar implicados en la progresión de la FPI. ⁽¹⁹⁾ Los mecanismos patogénicos implicados son la reducción de la distensibilidad pulmonar, aumento de la presión negativa intratorácica durante la inspiración, y disminución de los mecanismos de control de la motilidad esofágica o del tono del esfínter esofágico inferior. ⁽¹⁹⁾

Diferentes estudios clínicos han demostrado una prevalencia de 10-20% de RGE en pacientes con FPI. ⁽¹⁹⁾ Los síntomas clásicos de RGE como pirosis, dispepsia y regurgitación solo se presenta en un 50% de los pacientes con FPI por lo que para confirmar el diagnóstico se debe realizar pruebas complementarias, como la manometría esofágica, medición de pH esofágico de 24 h e impedanciometría esofágica. ⁽¹⁹⁾

Un estudio retrospectivo de 204 pacientes con FPI demostró que el uso de medicamentos antiácidos (inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂) se asoció con una reducción de la CVF y menos exacerbaciones agudas en el 51% de los pacientes a las 30 semanas de seguimiento. ⁽⁴⁰⁾

En práctica clínica se recomienda a todos pacientes con RGE modificar su estilo de vida, evitar la ingesta de comida una hora antes de dormir y elevar cabecera, además de prescribir un inhibidor de la bomba de protones. ⁽⁴⁰⁾

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS): El SAHS se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción completa (apneas) o parcial (hipopneas) de la vía aérea superior durante el sueño debido al colapso vía respiratoria concretamente en la orofaringe; estos pacientes tienden a dejar de respirar por 10sg hasta más de 1 min por repetidas veces en una noche. ⁽⁴⁶⁾

Estas obstrucciones conllevan a una disminución importante de la cantidad de oxígeno en la sangre y varios despertares no conscientes, que provoca la somnolencia excesiva durante el día y el cansancio eminente en estos pacientes. ⁽⁴⁶⁾

El SAHS en pacientes con FPI de acuerdo algunos estudios mostró una incidencia de hasta el 59%; en vigilia estos pacientes presentan polipnea, con la consiguiente hiperventilación o barrido de CO₂, de igual forma, tienen alteraciones en el intercambio gaseoso que los llevan a presentar hipoxemia e hipercapnia de base, razón por la cual no es raro encontrar desaturaciones sostenidas, en especial durante el sueño REM. ⁽⁴⁷⁾

Las terapéuticas disponibles para el tratamiento de FPI asociado a SAHS incluye la terapia de oxígeno para corregir la hipoxemia nocturna y presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) ya que mejora la calidad de vida y es pilar en el tratamiento de estos paciente esto consiste en colocar una mascarilla nasal unida a una turbina que emite aire a una presión determinada lo que evitará las obstrucciones de la vía respiratoria superior. ⁽⁹⁾

Ansiedad-depresión: el diagnóstico de una patología crónica, progresiva y mortal como la FPI es causante de cuadros de ansiedad generalizada y depresión, logrando en muchas

ocasiones que el paciente suspenda las medidas terapéuticas de la enfermedad así como de sus comorbilidades. ⁽²⁰⁾

Por lo tanto se recomienda que los pacientes con diagnóstico de FPI sean valorados por el especialista del área de psicología ya que este padecimiento es común en este grupo de individuos e iniciar lo antes posible un tratamiento psicológico oportuno y así lograr mejorar el apego al tratamiento de la patología de base. ⁽²⁰⁾

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES Y EXACERBACIONES

Se define como exacerbación aguda de FPI (AE-IPF) a un rápido empeoramiento de la enfermedad sin causa aparente con empeoramiento inexplicable de disnea dentro de 30 días y para ello es necesario descartar infección, embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca y toda causa que lo justifique, se presenta en el 5-20% de los pacientes provocando una significativa disminución de su supervivencia o llevar rápidamente a la muerte. ⁽⁴⁾⁽⁴⁸⁾

La terapia usualmente recomendada en estos casos son corticoides altas dosis, 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. ⁽⁴⁾

En la actualidad no existen estudios clínicos, que indiquen un tratamiento específico para AE-IPF, sin embargo se recomiendan medidas preventivas que consisten en: ⁽⁴⁸⁾

- Atacar los factores desencadenantes que pueden conducir a la progresión de la lesión pulmonar como el abandono de consumo de tabaco. ⁽⁴⁸⁾
- Reducir el riesgo de infección mediante medidas de control, como la vacunación contra Influenza y neumococo. ⁽⁴⁸⁾
- El control de la contaminación del aire también ayuda a la reducción de exacerbaciones por lo que aconseja en caso de existir riesgo laboral como la exposición al asbesto sílice polvo de madera o demás ocupaciones relacionadas con la patología el abandono inmediato de la misma. ⁽⁴⁸⁾
- El tratamiento con antiácidos también puede reducir el riesgo de empeoramiento respiratorio agudo secundario a aspiración y también se recomienda en caso de obesidad disminuir el índice de masa corporal. ⁽⁴⁸⁾

CONCLUSIONES

- La fibrosis pulmonar idiopática es patología crónica y mortal , de causa desconocida, sin embargo se ha identificado diferentes factores que aumentan el riesgo de adquirir esta enfermedad tales como la predisposición genética , tabaquismo (≥ 20 paquetes/año), la exposición por períodos prolongados al polvo de madera , asbesto, sílice, acero, así como las ocupaciones relacionadas con la ganadería y agricultura.
- Diagnosticar precozmente la FPI es de crucial importancia ya que nos permitirá instaurar lo antes posible un tratamiento médico adecuado lo cual va influir en la supervivencia del paciente .Se debe sospechar de FPI en pacientes con altos factores de riesgo mayores de 50 años con disnea de esfuerzo progresiva, tos persistente y crepitantes tipo velcro, y confirmar su diagnóstico mediante TCAR e histopatología
- Basado en evidencia científica se recomienda como tratamiento farmacológico para la FPI la pirfenidona y nintedanib quienes han demostrado que pueden disminuir la pérdida de función pulmonar, reducir el número de las exacerbaciones, y mejorar la calidad de vida de estos pacientes; el uso de estos dos fármacos se encuentra aprobado por la mayoría de las guías de las sociedades científicas además se recomienda complementar el tratamiento con oxígeno terapia y rehabilitación pulmonar .

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín C, Arnaez E, Velasco L. with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Farma Journal* [Internet]. 2017;2:61–71. Available from: <http://revistas.usal.es/index.php/2445-1355/article/view/15205/16308>
2. UNDURRAGA Á. Fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015;26(3):292–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.006>
3. Rangel D, Gaude L, Chiva D, Rubio S, Martínez M, Río M del. Pirfenidona en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática: experiencia de uso. *Rev Ofil-Ibero Lat Am J Heal Syst Pharm* [Internet]. 2017;27(4):341–5. Available from: <http://www.revistadelaofil.org/pirfenidona-tratamiento-fibrosis-pulmonar-idiopatica-experiencia-uso/>
4. Moises S, Álvaro U, Buendía I, Caro F. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis pulmonar idiopática ALAT 2015. *Asoc Latinoam Tórax*. 2015;121.
5. Rodríguez J. Fibrosis pulmonar idiopática : retos en el diagnóstico y ventajas de un abordaje multidisciplinar. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015;2(1):1–5. Available from: <https://www.separcontenidos.es/revista/index.php/revista/article/view/44/95>
6. Molina J, Trigueros JA, Quintano JA, Mascarós E, Xaubet A, Ancochea J. Fibrosis pulmonar idiopática: un reto para la atención primaria. *Soc Española Médicos Atención Primaria* [Internet]. 2014;40(3):134–42. Available from: <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S1138359314000689&r=40>
7. Xaubet A, Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;1–7. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-el-tratamiento-farmacologico-articulo-S0300289617300212>
8. Matiz CE, Rincon D. Ensayo clínico controlado de N-acetilcisteína en fibrosis pulmonar idiopática Controlled clinical trial trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Colomb Neumol*. 2014;26(4).

9. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Peloche G. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci* [Internet]. 2018;6(3):1–13. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-3271/6/3/71>
10. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2013;49(8):343–53. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-el-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289613000999>
11. Coni E, Malbrán C. Mortalidad por Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) en mayores de 40 años en Argentina , 1997-2014. *Minist Salud Argentina*. 2016;1–4.
12. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10082):1941–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
13. Xaubet A, Ancochea J, Molina-Molina M. Fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016;148(4):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.004>
14. Martínez D, García C, Fernández R, Franco F, Torre L, Pérez J. Tendencia de la mortalidad por enfermedades intersticiales en México, período 2000-2010. *Neumol Cir Torax*. 2014;73(3):179–84.
15. Bernard NE, Pardo V, Benítez Mendes AC, Seehaus A. Lesiones pulmonares relacionadas con el tabaquismo. Hallazgos y diagnósticos diferenciales por tomografía computada multidetector. *Rev Argentina Radiol* [Internet]. 2017;81(4):270–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rard.2017.01.005>
16. Morse D, Rosas IO. Tobacco Smoke–Induced Lung Fibrosis and Emphysema. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2014;76(1):493–513. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-021113-170411>
17. Pinto A, Palma E, Sabbagh E. Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco. *Rev Chil Enfermedades Respir* [Internet]. 2016;32:233–43. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400004
18. Paolucci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell’Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: A case-control study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):2–7.

19. Tirapegui F, Díaz O, Saldías F. ¿ El reflujo gastroesofágico y la aspiración de contenido gástrico están implicados en la etiopatogenia y la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática ? Rev Chil Enfermedades Respir [Internet]. 2018;34(2):111–7. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482018000200111
20. Mejía M, Buendía-Roldán I, Mateos-Toledo H, Estrada A, Espinoza-Hernández M, Juárez-Hernández F, et al. Primer Consenso Mexicano sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. Revisión Neumol Cir Torax [Internet]. 2016;75(1):2016. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462016000100005
21. Rodríguez JA, Díaz A, Rodríguez E. Enfermedades Intersticiales Difusas del Pulmón. 2015;403–16. Available from: <https://www.neumosur.net/files/EB04-34 FPI.pdf>
22. Franquet T. Procedimientos diagnósticos en la fibrosis pulmonar idiopática. Relevancia de la TCAR. Monogr Arch Bronconeumol [Internet]. 2015;2(1):7–16. Available from: <http://separcontenidos.es/revista/index.php/revista/article/view/47>
23. Reyes N, Luque E, Santos J, I A. 10 Broncoscopia diagnóstica. Requisitos, sedación y técnicas. :125–35. Available from: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/10-BRONCOSCOPIA-Neumologia-3_ed.pdf
24. Guía de información para el paciente sobre Fibrosis Pulmonar. Pulm Fibros Found [Internet]. 2013;1–40. Available from: https://www.pulmonaryfibrosis.org/docs/default-source/patient-information-guides/patient_info_guide_mex_2013.pdf?sfvrsn=2&sfvrsn=2
25. Romero G, González J, Rodríguez C, Timiraos R, Molina A. Las 4 reglas de la espirometría. Asoc Galega Med Fam e Comunitaria [Internet]. 2013;20:7–50. Available from: www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/20-7-50-het.pdf
26. Mora G, Romero A. Guía para pacientes con Fibrosis pulmonar Idiopática. Soc Española Neumol y Cir Torac [Internet]. 2017;7–27. Available from: https://issuu.com/separ/docs/gu_a_para_pacientes_con_fpi
27. Vázquez-garcía JC, Gochicoa-rangel L, Río-hidalgo RF Del, Cid-juárez S, Silva-cerón M, Miguel-reyes JL, et al. Prueba de difusión pulmonar de

- monóxido de carbono con técnica de una sola respiración (DLCOsb). Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax* [Internet]. 2016;75(2):161–72. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162f.pdf>
28. Gochicoa L, Mora U, Guerrero S, Silva M, Cid S, Velázquez M, et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Revisión Neumol Cir Torax*. 2015;74(2):127–36.
 29. Gaviria A, Correa L, Davila C, Burgosl G. Manual de medición de la caminata de seis minutos. 2016;1–16. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/manual-medicion-caminata-6-mins.pdf>
 30. González N, Rodríguez M. Prueba de la marcha de los 6 minutos. *Med Respir* [Internet]. 2016;9 (1)(1):15–22. Available from: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R9/R91-3.pdf>
 31. Ancochea J, Bollo E, Molina M, Rodríguez J, Acosta O. Abordaje y manejo de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2018;(5):47–56.
 32. Xaubet A, Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Estrella F, et al. Revisión bibliográfica: Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Soc Española Neumol y Cir Torac*. 2017;
 33. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Soon D, Hansell D, Andrew N, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;351(15):1079–87.
 34. Gabriela C. Una puesta al día en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Am Med Respir* [Internet]. 2014;14(3):338–44. Available from: www.redalyc.org/articulo.oa?id=382138398020%0ACómo
 35. Richeldi L, Bois R, Raghu G, Azuma A, Brown K, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):2071–82.
 36. King TE, 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* [Internet]. 2014;370(22):2083–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402582>
 37. Raghu G, Anstrom K, King T, Lasky J, Martinez F. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;1968–77. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113354>

38. Chile MS de. Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Fibrosis Pulmonar Idiopática. 2017;
39. Parada M, Melo J, Sepulveda C, Lazo D, Linacre V, Villalabeitia R E, et al. Trasplante pulmonar en pacientes portadores de fibrosis pulmonar: caracterización de una cohorte de 87 pacientes. *Rev Chil enfermedades Respir* [Internet]. 2015;31(4):189–94. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-7348201500040002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
40. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;5(1):1–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599614>
41. Zhang L, Zhang C, Dong F, Song Q, Chi F, Liu L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A retrospective analysis of clinical characteristics, treatment and prognosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016;16(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0300-7>
42. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): An entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):767–79.
43. Torrisi S, Vancheri A, Pavone M, Sambataro G, Palmucci S, Vancheri C. Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;1–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.09.003>
44. Zieliński M, Sitek P, Ziora D. Idiopathic pulmonary fibrosis coexisting with lung cancer—a review. *Adv Respir Med* [Internet]. 2018;(2451–4934):1–16. Available from: https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/60329
45. González J, Hernández T, Palomares U, Castelltor L, Pérez J, Anaya R. Tratamiento actual de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Cir Gen*. 2015;37:38–43.
46. Bronconeumol. A. Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño (SAHS). 2015;1–9.
47. Londoño N, Machado C. Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño del adulto. *Rev Fac Med* [Internet]. 2017;65(4):77–80. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v65s1/0120-0011-rfmun-65-s1-00077.pdf>
48. Richeldi L. Time for prevention of idiopathic pulmonary fibrosis exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2015;12:181–5. Available from:

https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.201504-210AW?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed