FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Escribir Título TFG en Castellano

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD FIBROSANTE PROGRESIVA PULMONAR

Escribir Título TFG en Inglés

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC EVALUATION OF PROGRESSIVE FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Autor/a: JESÚS SELLERS MORILLO

Director/es: JOSE MANUEL CIFRIÁN MARTÍNEZ

Santander, 26 de junio **20**23

ÍNDICE

RESUMEN …… 2

ABSTRACT …….. 2

OBJETIVOS …… 3

ENFERMEDAD PULMONAR FIBROSANTE PROGRESIVA

- *CONCEPTO ……... 4*
- *ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN …….. 5*
- *PATOGENIA …… 7*
- *EPIDEMIOLOGÍA …….. 9*
- *CLÍNICA …… 12*
- *DIAGNÓSTICO …… 13*
- *MORBILIDAD Y MORTALIDAD …… 27*
- *MANEJO Y TRATAMIENTO …… 28*

CONCLUSIONES ……. 34

BIBLIOGRAFÍA …….. 35

RESUMEN

La enfermedad pulmonar fibrosante progresiva (EPFP), también conocida como fibrosis pulmonar progresiva (FPP), hace referencia a un grupo de enfermedades pulmonares intersticiales crónicas que se caracterizan por la formación excesiva de tejido fibrótico en los pulmones asociada a una pérdida progresiva de la función pulmonar. Tradicionalmente, la forma más común de EPFP ha sido la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sin embargo, la FPI es una entidad con unas características bien definidas que actualmente tiende a separarse del nuevo término de EPFP.

La EPFP se caracteriza por la formación excesiva de tejido fibrótico o cicatricial en los pulmones. Esta fibrosis pulmonar puede dificultar la respiración y limitar la capacidad pulmonar llegando a interferir significativamente con la calidad de vida de la persona afectada.

Las causas exactas de la EPFP no están claras, pero se cree que pueden estar relacionadas con la exposición a ciertos factores ambientales, como la inhalación de determinadas sustancias químicas o partículas de polvo, o ciertas enfermedades autoinmunitarias. La edad avanzada y el tabaquismo también pueden ser factores de riesgo de EPFP.

Los síntomas de la EPFP pueden incluir disnea, tos seca, fatiga, pérdida de peso y debilidad muscular. El diagnóstico de la EPFP suele requerir pruebas de imagen, como una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, así como pruebas de función respiratoria y pruebas de laboratorio.

El tratamiento de la EPFP puede incluir el uso de medicamentos específicos para reducir la inflamación y prevenir la formación de más tejido fibrótico, así como oxigenoterapia y rehabilitación pulmonar. En casos graves, puede ser necesaria una cirugía de trasplante pulmonar.[1]

ABSTRACT

Progressive fibrosing interstitial lung diseases (PF-ILDs), also known as fibrosing interstitial lung diseases (F-ILDs) other tan idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive pulmonary fibrosis (PPF), refers to a group of chronic interstitial lung diseases characterized by excessive formation of fibrotic tissue in the lungs and progressive loss of lung function. Traditionally, the most common form of PF-ILD was IPF, however, IPF is an entity with well-defined characteristics, which is now tending to be separated from the new term PF-ILD.

PF-ILD is characterized by excessive formation of fibrotic or scar tissue in the lungs. This lung fibrosis can make breathing difficult and limit lung capacity, which can significantly interfere with the affected person's quality of life.

The exact causes of PF-ILD are unclear, but it is believed that they may be related to exposure to certain environmental factors, such as inhalation of certain chemicals or dust particles, or certain autoimmune diseases. Advanced age and smoking may also be risk factors for PF-ILD.

Symptoms of PF-ILD may include shortness of breath, dry cough, fatigue, weight loss and muscle weakness. Diagnosis of PF-ILD usually requires imaging tests, such as a computed tomography (CT) scan of the chest, as well as lung function tests and laboratory tests.

Treatment of PF-ILD may include the use of specific medications to reduce inflammation and prevent further scar tissue formation, as well as oxygen therapy and pulmonary rehabilitation. In severe cases, lung transplant surgery may be necessary.[1]

OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es aportar información de lo que significa el término de EPFP dentro del campo de las enfermedades pulmonares intersticiales. Se trata de una terminología reciente, que ha de cumplir con unos criterios diagnósticos definidos y que implica consideraciones terapéuticas diferentes, por lo que se hace necesaria una revisión bibliográfica de la misma.

Este trabajo pretende aportar las principales diferencias entre la EPFP no FPI y la FPI, la cual ya es una entidad perfectamente bien delimitada y conocida dentro del campo de las enfermedades pulmonares intersticiales, así como las principales diferencias entre estas dos entidades a la hora de realizar un diagnóstico diferencial y un adecuado tratamiento.

Por tanto, este trabajo trata de aportar protocolos actualizados de la FPI en cuestiones de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, estableciendo una diferenciación clara con la nueva terminología de EPFP, la cual ya empieza a considerarse una entidad propia que cuenta también con nuevos criterios diagnósticos y terapéuticos que vienen reflejados en las nuevas guías clínicas.

ENFERMEDAD PULMONAR FIBROSANTE PROGRESIVA

CONCEPTO

La enfermedad pulmonar fibrosante progresiva (EPFP), también conocida como fibrosis pulmonar progresiva (FPP) o enfermedad pulmonar intersticial fibrosante, hace referencia a un grupo de enfermedades pulmonares intersticiales crónicas que se caracterizan por la formación excesiva de tejido fibrótico en los pulmones asociada a una pérdida progresiva de la función pulmonar, lo que puede interferir significativamente con la calidad de vida de la persona afectada.[1]

Si bien es cierto que la EPFP no es realmente un diagnóstico clínico o una entidad clínica per se, las publicaciones más recientes sobre la EPFP tienden a tratarla como una entidad clínica única, por tener unas implicaciones pronósticas muy importantes y unas consideraciones terapéuticas especiales. De cualquier manera, lo que está claro es que la EPFP se da en todos los casos como parte de la evolución de una neumopatía intersticial.

La EPFP se encuadra dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). La EPID se concibe como un amplio conjunto de numerosas patologías heterogéneas[1], agrupadas entre sí debido a sus similitudes clínicas, radiológicas y anatomopatológicas. La afectación parenquimatosa tiene lugar principalmente en el intersticio pulmonar, aunque pueda terminar afectando también a parte de las vías aéreas de pequeño tamaño o a los vasos sanguíneos pulmonares.[2]

La etiología de las EPID es diversa y varía según el tipo de EPID. En general, se cree que la inflamación y la lesión del tejido pulmonar son las causas subyacentes de la mayoría de las EPID, aunque en algunos casos la causa exacta es desconocida y se considera idiopática. Algunos ejemplos de las causas y factores de riesgo de EPID incluyen enfermedades autoinmunes (como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico), infecciones respiratorias crónicas (como la neumonía intersticial), exposición a sustancias tóxicas (como polvos, gases, vapores y otros agentes químicos en el ambiente laboral), radioterapia de tórax y antecedentes familiares de enfermedades pulmonares intersticiales.[1]

La forma más común de EPID es la FPI, una entidad con unas características bien definidas que presenta, por definición, un fenotipo fibrosante progresivo. Sin embargo, actualmente se tiende a establecer una distinción entre la FPI y la EPFP, por tener consideraciones diagnósticas y terapéuticas distintas a pesar de que ambas sean EPID con fenotipo fibrosante progresivo.[3]

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Clásicamente, la EPID se ha clasificado en función de hallazgos anatomopatológicos. Sin embargo, a medida que se fue generalizando el uso de la TAC comenzó una nueva etapa de diagnóstico sin necesidad de muestras histológicas.[4]

Consecuentemente, existen actualmente diversos enfoques en la clasificación de la EPID y cada uno tiene ventajas y desventajas, no siendo infrecuente que un mismo paciente esté categorizado en base a diferentes clasificaciones.[5] En este apartado se desarrollará la clasificación de las EPID en función de su etiología, dando especial importancia a la EPID con fenotipo fibrosante progresivo.

Clasificación etiológica

La EPID se divide en dos grandes grupos de alteraciones parenquimatosas.

El primer grupo comprende las EPID de causa conocida que incluyen alergias, exposición ocupacional, fármacos y enfermedades autoinmunes.[6] Dentro de estas últimas se incluyen las vasculitis, las espondiloartropatías y, en particular, las conectivopatías como la artritis reumatoide (AR), la esclerosis sistémica (ES), el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren primario, la miositis inflamatoria idiopática (engloba dermatomiositis, polimiositis y síndrome anti-sintetasa) o la enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). Entre todas estas, las que presentan con mayor frecuencia EPID son la esclerosis sistémica y la miositis inflamatoria idiopática.

El segundo grupo está compuesto por las EPID de causa desconocida. Este grupo incluye la EPID de tipo IIP (neumonía intersticial idiopática), la EPID de tipo granulomatoso (como la sarcoidosis) y un tercer tipo que incluye enfermedades como la linfangioleiomiomatosis (LAM), la neumonía eosinofílica o la histiocitosis de células de Langerhans.[2]

Las IIP también están subdivididas, y la última actualización de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society*[7] las clasifica en IIP mayores, que incluyen la FPI, la NINE (neumonía intersticial no específica) idiopática, la EPID de tipo bronquiolitis respiratoria, la neumonía intersticial descamativa, la neumonía criptogénica organizada y la neumonía intersticial aguda; IIP raras (neumonía intersticial linfoide idiopática y fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática); e IIP inclasificables. Las IIP mayores se subdividen a su vez en IIP fibrosantes crónicas, compuestas por la FPI y la NINE idiopática; IIP relacionadas con el tabaco, constituidas por la EPID tipo bronquiolitis respiratoria y la neumonía intersticial descamativa; e IIP agudas/subagudas, a las que pertenecen la neumonía criptogénica organizada y la neumonía intersticial aguda.

Con motivo de que, aunque no frecuentemente, algunos de los subtipos mencionados en esta clasificación puedan presentar EPID de tipo fibrótico, fenotipo progresivo y, además, solapamiento clínico, radiológico y anatomopatológico entre ellos, se los ha agrupado bajo el término de EPID fibrosante progresiva.[8]

En relación con esta entidad poco definida, la EPID fibrosante progresiva, en Mayo de 2022 se publicó una guía de práctica clínica aprobada por la *American Thoracic Society*,

European Respiratory Society, *Japanese Respiratory Society* y *Asociación Latinoamericana de Tórax* (*ATS/ERS/JRS/ALAT*)[3] que pretende actualizar el diagnóstico y tratamiento para la FPI y establecer una terminología y unas definiciones comunes para la EPID fibrótica no FPI que progresa en el componente fibrótico (EPFP). Este reciente consenso establece por tanto una nueva clasificación al hacer una distinción clara entre FPI y EPID fibróticas no FPI que progresan, lo que se conoce actualmente como EPFP o fibrosis pulmonar progresiva (FPP).

En definitiva, el grupo de enfermedades pulmonares intersticiales es enormemente amplio, algunas más prevalentes y otras extremadamente raras, pero todas minoritarias. Dentro de este grupo tan amplio es importante identificar cuáles tienen patrón fibrótico pulmonar (radiológico o histológico) y de esas, identificar el subgrupo que progresan, que siguen siendo un gran número de entidades. Existen una serie de EPID fibróticas que requieren especial atención en cuanto a la progresión de la fibrosis. En concreto, las EPID asociadas a enfermedades autoinmunes son muy variables en cuanto a progresión de la fibrosis, pero se puede contabilizar hasta un 63,7% de casos que progresan si hablamos por ejemplo de EPID asociada a artritis reumatoide o esclerodermia.[3] Figura 1.

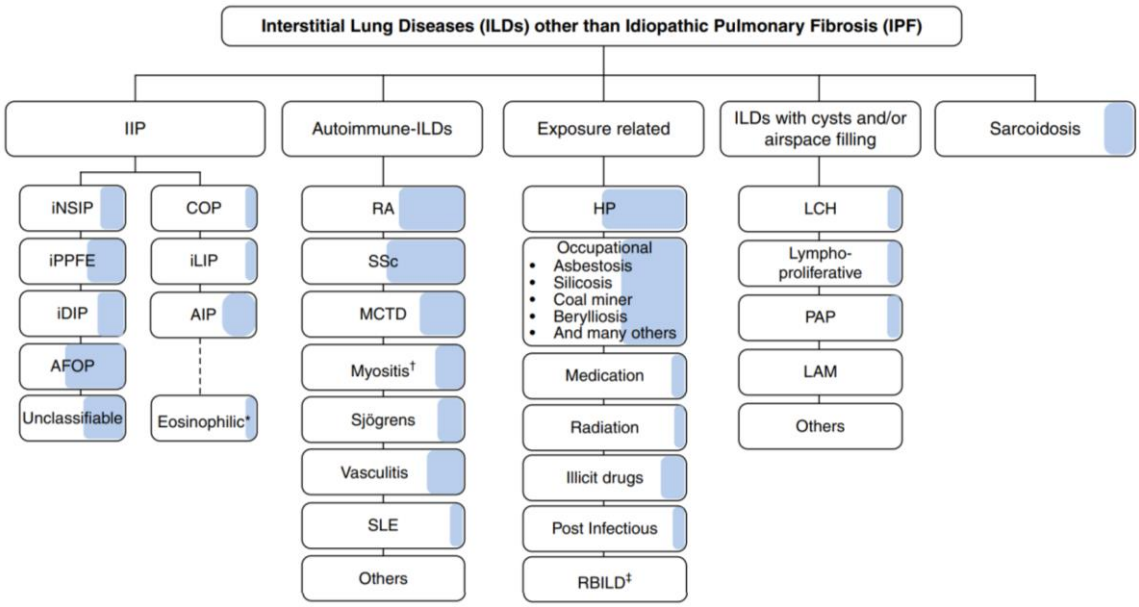

Figura 1*. EPID que manifiestan fibrosis pulmonar progresiva (FPP). El área sombreada representa la proporción estimada de pacientes con diversos tipos de EPID que manifiestan FPP. Obsérvese que la FPI no se incluye en la figura, ya que está excluida de la definición de FPP, aunque prácticamente todos los pacientes con FPI presentan una progresión de la enfermedad similar a la de la FPP. No existen actualmente datos fiables de la proporción exacta de pacientes que manifiestan FPP en las EPID fibróticas no FPI. AFOP = neumonía fibrinosa aguda y organizada; AIP = neumonía intersticial aguda; COP = neumonía criptogénica organizada; DM = dermatomiositis; HP = neumonitis por hipersensibilidad; iDIP = neumonía intersticial descamativa idiopática; PII = neumonía intersticial idiopática; iLIP = neumonía intersticial linfoide idiopática; iNSIP = NINE idiopática; iPPFE = fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática; LAM = linfangioleiomiomatosis; HCL = histiocitosis de células de Langerhans; MCTD = enfermedad mixta del tejido conectivo; PAP = proteinosis alveolar pulmonar; PM = polimiositis; AR = artritis reumatoide; LES = lupus eritematoso sistémico; SSc = esclerosis sistémica. Figura tomada de:*

"Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022 May 1;205(9):e18–47".[3]

PATOGENIA

La patogénesis de las EPID fibróticas con fenotipo progresivo es compleja y aún no se entiende completamente. De acuerdo a las similitudes clínicas y fisiopatológicas entre la EPFP y la FPI, se ha postulado que tales trastornos con un fenotipo progresivo tienen un mecanismo fisiopatológico común independiente de la causa.[9] Parece que la inflamación crónica y la respuesta inmunitaria anormal desempeñan un papel importante en la formación de tejido fibrótico en los pulmones.

Se cree que ciertos desencadenantes, como el tabaco, la exposición ambiental o laboral a ciertos agentes y la infección por ciertos virus, pueden dañar el epitelio alveolar. En personas con predisposición genética y un envejecimiento acelerado del epitelio alveolar, la exposición repetida a este tipo de lesiones puede alterar el proceso de reparación, lo que favorece la acumulación de material fibrótico en el tejido intersticial a través de los miofibroblastos.[10,11] A medida que se acumula tejido cicatricial en los pulmones, los alvéolos pierden su elasticidad y ya no pueden expandirse y contraerse correctamente durante la respiración. Esto conduce a la disnea y otros síntomas característicos de la fibrosis pulmonar progresiva.

Así, se cree que el envejecimiento y la disfunción de las células epiteliales alveolares, especialmente las células de tipo II, y de los fibroblastos es un factor clave en el desarrollo de fibrosis pulmonar. Los factores ambientales y las sustancias tóxicas pueden dañar los epitelios alveolares y las células endoteliales, lo que aumenta la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar y permite el ingreso de células inmunitarias y proteínas proinflamatorias en los pulmones. Además, ciertas células inmunitarias, como los linfocitos T, pueden activarse y desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad al producir sustancias proinflamatorias que promueven la formación de tejido cicatricial en los pulmones.[12]

Otros factores que contribuyen a la disminución de la proliferación de las células epiteliales alveolares y favorecen la secreción de factores pro-fibróticos incluyen el acortamiento de los telómeros, el daño oxidativo y el estrés del retículo endoplásmico. En concreto, las mutaciones en genes como TERT o TERC (que codifican la telomerasa, responsable de preservar la longitud de los telómeros) y en SFTPC (codificante de la proteína C del surfactante y cuya alteración genera estrés del retículo endoplásmico) aumentan el riesgo de desarrollar FPI.[11,13,14] Además, se ha identificado una variante genética específica en el gen MUC5B (llamada SNP rs35705950) que está asociada con un mayor riesgo de padecer FPI. Se trata de un polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en la región promotora del gen MUC5B, localizado en el brazo corto del cromosoma 11.[10] Este gen codifica la glicoproteína mucina 5B, que interviene en la desobstrucción de las vías respiratorias y en la respuesta inmune innata. El SNP rs35705950 induce la sobreexpresión de esta glicoproteína en las células epiteliales alveolares de las vías aéreas de pequeño calibre, y se ha encontrado de forma

generalizada en pacientes con FPI.[11] Más recientemente se ha descubierto que los cambios epigenéticos, como la metilación y acetilación de histonas o la expresión de microRNA, también podrían desempeñar un papel en el desarrollo de fibrosis pulmonar.[10]

En cuanto a las vías de señalización celular, se ha demostrado que la activación de la vía del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) desempeña un papel importante en la patogénesis de la FPP. Esta vía es una señalización celular clave involucrada en la regulación de la producción y liberación de colágeno y otras proteínas fibrosas. Se ha demostrado que la activación anormal de esta vía en los pulmones puede promover la producción excesiva de tejido cicatricial en la FPP.

A continuación, se detallan los principales procesos patogénicos mayormente conocidos implicados en la FPI y en la EPFP no FPI:

- Disfunción epitelial: el epitelio pulmonar es responsable de la barrera de defensa primaria contra los agentes externos, y cualquier daño en este puede desencadenar una respuesta inflamatoria. Se cree que la FPI comienza con la disfunción del epitelio pulmonar, lo que lleva a una alteración en la permeabilidad, activación de células inflamatorias y liberación de factores de crecimiento.

- Activación de células inflamatorias: una vez que se produce la disfunción epitelial, se activan células inflamatorias, como macrófagos, neutrófilos y células T, que liberan una variedad de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. Estos mediadores inflamatorios atraen y activan más células inflamatorias, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria y la progresión de la enfermedad.

- Estrés oxidativo: el estrés oxidativo es un proceso en el que se produce un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del cuerpo para neutralizarlos. En la FPI, el estrés oxidativo se produce como resultado de la respuesta inflamatoria crónica, lo que lleva a la destrucción de las células epiteliales y a la activación de las células inflamatorias.

- Depósito de matriz extracelular: la respuesta inflamatoria crónica y el estrés oxidativo pueden desencadenar la producción excesiva de proteínas de la matriz extracelular, como colágeno, fibras de elastina y proteoglicanos. Estas proteínas se acumulan en el tejido pulmonar y forman cicatrices y fibrosis.

- Alteraciones en la reparación del tejido pulmonar: en una persona sana, el tejido pulmonar se repara constantemente a través de la proliferación celular y la remodelación tisular. Sin embargo, en la FPI, el proceso de reparación se ve alterado debido a la respuesta inflamatoria crónica y el depósito excesivo de matriz extracelular. Esto conduce a la formación de cicatrices y fibrosis que dañan permanentemente el tejido pulmonar.

En resumen, la patogénesis de la FPI y del resto de EPID fibróticas progresivas es un proceso complejo y multifactorial que involucra la disfunción epitelial, la activación de células inflamatorias, el estrés oxidativo, el depósito excesivo de matriz extracelular y la

alteración en la reparación del tejido pulmonar. A día de hoy, se están realizando investigaciones para mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Los avances en la comprensión de la patogénesis de la EPFP pueden conducir a nuevos tratamientos y enfoques terapéuticos.[12]

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia de la EPID

La información disponible sobre la epidemiología de la EPID es limitada. Las EPID son un grupo de enfermedades poco comunes que representan menos del 10% de todas las enfermedades pulmonares. La incidencia y prevalencia de las EPID varían según el subtipo y la región geográfica. En general, las EPID afectan más a personas de edad avanzada y tienen una prevalencia ligeramente mayor en hombres que en mujeres.[15]

Cuatro estudios realizados en Europa informaron de una prevalencia global de la EPID estimada entre 6,3 y 76,0 por 100.000 personas y de 74,3 por 100.000 personas según un estudio realizado en EE.UU.

El primer estudio, realizado en Francia, estimó la prevalencia de IIP fibrosante (incluyendo FPI y NINE idiopática) en 12,6 por 100.000 personas. El segundo estudio, realizado en Nuevo México, EE.UU., estimó la prevalencia de EPID fibrosante en 29,0 por 100.000 para los hombres y 27,0 por 100.000 para las mujeres.

La prevalencia de otras EPID específicas se notificó en 11 publicaciones y alcanzaron cifras de hasta 21,5 por 100.000 personas. Algunos estudios informaron de una prevalencia cero para determinadas EPID.

La prevalencia estimada para cada EPID, incluyendo datos de estudios que informaron estimaciones de prevalencia para EPID específicas, se presenta en la Figura 2.[16]

La prevalencia de la EPID, y en concreto de la FPI, aumenta con la edad, afectando principalmente a personas mayores de 50 años, sobre todo en la sexta y séptima década de la vida. La FPI es más común en varones que en mujeres,[17,18] y su prevalencia también varía según la región geográfica.

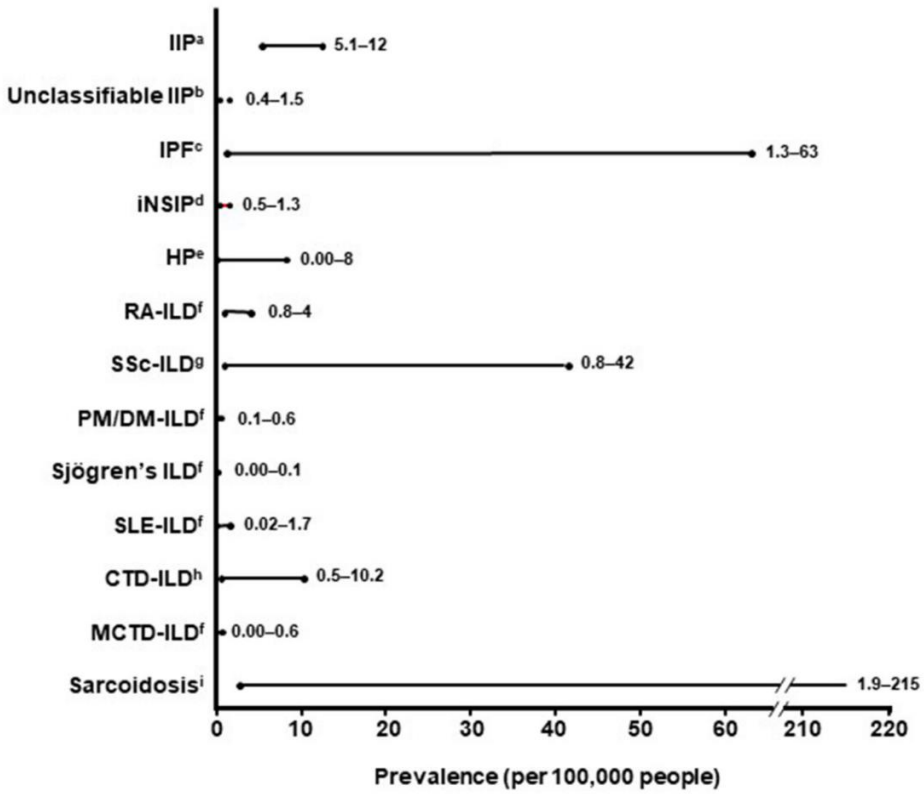

***Figura 2**. Prevalencia de EPID fibrosantes en Europa y Estados Unidos. CTD-ILD: EPID asociada a conectivopatía; DM-ILD: EPID asociada a dermatomiositis; HP: neumonitis por hipersensibilidad; IIP: neumonía intersticial idiopática; ILD: enfermedad pulmonar intersticial; iNSIP: neumonía intersticial idiopática inespecífica; IPF: fibrosis pulmonar idiopática; MCTD-ILD: EPID asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo; PM-ILD: EPID asociada a la polimiositis; RA-ILD: EPID asociada a artritis reumatoide; SLE-ILD: EPID asociada a lupus eritematoso sistémico; SSc-ILD: EPID asociada a esclerosis sistémica. Figura tomada de: "Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. Advances in Therapy. 2020 Dec 14;38(2):854–67".*[16]

Estimaciones de la progresión

Excluyendo la FPI (que es progresiva por definición), se estimó que entre el 13% y el 40% de los pacientes con EPID desarrollaban un fenotipo fibrosante progresivo, dependiendo de la enfermedad subyacente (Tabla 1).

EPID	% de pacientes que se espera que desarrollen un fenotipo fibrosante progresivo	Indicador utilizado para determinar la progresión
FPI	100	N/A
NINE idiopática	32	N/A
NH	21	N/A
EPID-AR	40	DLCO < 40% (o pacientes demasiado enfermos para someterse a esta prueba)
EPID-ES	32	>10% de disminución de la CVF y evidencia de fibrosis por TACAR
EPID-PM/DM	16	≥ 10% de disminución de la CVF y/o ≥ 15% de disminución de la DLCO
EPID-Sjögren	24	N/A
EPID-LES	24	N/A
EPID-EMTC	24	N/A
Sarcoidosis	13	≥ 2 episodios de empeoramiento agudo de la sarcoidosis fibrótica
Otras EPID	18	N/A

***Tabla 1**. Proporción de pacientes con EPID fibrosante que se espera que desarrollen un fenotipo progresivo. FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NINE: neumonía intersticial no-específica; NH: neumonitis por hipersensibilidad; EPID-AR: EPID asociada a artritis reumatoide; EPID-ES: EPID asociada a esclerosis sistémica; EPID-EMTC: EPID asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo; EPID-PM/DM: EPID asociada a polimiositis/dermatomiositis; EPID-LES: EPID asociada a lupus eritematoso sistémico; N/A: no aplicable; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; CVF: capacidad vital forzada; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.*[16]

Existen cuatro estudios publicados que describen la proporción de pacientes con EPID-AR, EPID-ES, EPID PM/DM y sarcoidosis que presentaban un fenotipo fibrosante progresivo (Tabla 1). Dos de de estos estudios utilizaron criterios preespecificados (DLCO por debajo del 40%; disminución relativa de la CVF de al menos un 10% o de la DLCO un 15%) para definir un fenotipo fibrosante progresivo. Aunque la progresión no se definió específicamente en los otros dos estudios, los pacientes que desarrollaron progresión de la enfermedad se identificaron retrospectivamente sobre la base del empeoramiento de la función pulmonar o del empeoramiento de los síntomas respiratorios.

Prevalencia de EPID fibrosantes progresivas

De los cinco estudios que informaron sobre la prevalencia general de EPID, dos también informaron sobre la prevalencia de varias EPID con fenotipo fibrosante progresivo, como la EPID-AR, y otros dos informaron sobre la proporción de pacientes con EPID fibrosantes progresivas dentro de la población general de EPID. Para estos cuatro estudios, en los que se pudo determinar la prevalencia de las EPID individuales, las estimaciones de prevalencia calculadas para las EPID individuales con un fenotipo fibrosante progresivo llegó hasta 16,7 por 100.000 personas.

Así, podemos concluir que, en relación con la literatura disponible sobre la prevalencia de la EPID y la estimación de la prevalencia de la EPID fibrosante progresiva, en total se estima que entre el 13% y el 40% de las EPID desarrollan un fenotipo fibrosante progresivo, con prevalencia global de EPID fibrosante progresiva de 2,2-20,0 por 100.000 en Europa y 28,0 por 100.000 en EE.UU., por lo que puede considerarse una

enfermedad rara según los criterios actuales. En cualquier caso, estas enfermedades representan una fracción considerable dentro de los trastornos respiratorios crónicos.[16]

CLÍNICA

Los síntomas iniciales de la EPFP, al igual que en la FPI, pueden ser leves y vagos, pero tienden a empeorar con el tiempo. Los más frecuentes son:

- Tos no productiva y persistente.
- Disnea de esfuerzo y de evolución progresiva.
- Fatiga o cansancio.
- Pérdida de peso inexplicable por otras causas.
- Dolor en el pecho.

La mayoría de los pacientes con EPFP tienen más de 50 años y antecedentes de tabaquismo. El cuadro clínico es de comienzo insidioso y suele caracterizarse por disnea generalmente progresiva y que se produce durante la actividad física o incluso en reposo en etapas avanzadas de la enfermedad. La disnea constituye el síntoma principal y más debilitante de la enfermedad y se acompaña comúnmente de tos improductiva y persistente, que puede ser el síntoma inicial en algunos casos.

La auscultación pulmonar puede revelar crepitantes finos inspiratorios tipo velcro en ambas bases pulmonares. Menos frecuentemente podemos ver acropaquias (en alrededor del 25-50% de los casos).[2]

Otro criterio clínico de sospecha de EPFP es el compromiso de la función pulmonar, objetivada por una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*) y patrón ventilatorio restrictivo.

En casos avanzados, la hipoxemia también puede ser un signo común. Los pacientes con EPFP también pueden tener una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias, como la neumonía.

Los síntomas de la EPFP pueden ser similares a los de otras enfermedades pulmonares, lo que puede dificultar el diagnóstico temprano. Además, los pacientes pueden no presentar todos los síntomas, lo que puede retrasar aún más el diagnóstico.

Por otra parte, los criterios clínicos no son específicos para la EPFP y se deben realizar más pruebas para confirmar o descartar la enfermedad. Por tanto, es crucial que los pacientes sean remitidos a un especialista en enfermedades pulmonares intersticiales para una evaluación exhaustiva y un diagnóstico preciso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EPFP y la FPI puede ser desafiante debido a la similitud de los síntomas con otras enfermedades pulmonares y la falta de una prueba diagnóstica única. El diagnóstico suele requerir una combinación de datos clínicos, radiológicos y de pruebas de función pulmonar.

El proceso diagnóstico generalmente incluye la historia clínica, pruebas de función respiratoria, pruebas de imagen y en muchas ocasiones biopsia y/o lavado broncoalveolar.

Historia clínica

Aunque los síntomas y signos iniciales suelen ser inespecíficos y sin diferencias claras entre los diferentes subtipos de EPID, la historia clínica es la primera herramienta disponible y resulta fundamental. Su correcta elaboración contribuye a aumentar la certeza diagnóstica al proporcionar un contexto adecuado para interpretar los resultados de las pruebas complementarias. En ella, se debe prestar especial atención a los siguientes aspectos:

- Edad y sexo: los diferentes subtipos de EPID tienen una prevalencia variable según el sexo y grupos de edad. Por ejemplo, la EPID secundaria a conectivopatía es más frecuente en mujeres jóvenes, mientras que la FPI es más común en hombres mayores de 50 años.

- Raza: las personas afroamericanas tienden a ser diagnosticadas a una edad más temprana en comparación con las personas caucásicas.

- Hábito tabáquico: el consumo de tabaco está fuertemente asociado con ciertos subtipos de EPID, como la FPI.

- Ocupación laboral y exposición ambiental: determinadas profesiones y exposiciones ambientales a agentes antigénicos, ya sean orgánicos (como aves, moho o polvo) o inorgánicos, pueden estar relacionadas con el desarrollo de neumonitis por hipersensibilidad y neumoconiosis, respectivamente.

- Enfermedades previas: enfermedades sistémicas del tejido conectivo o la sarcoidosis pueden causar afectación pulmonar a largo plazo. Además, algunos tratamientos para determinadas patologías también pueden desencadenar EPID, como es el caso de la amiodarona o la radiación.[4,19]

- Síntomas referidos por el paciente: es importante tener en cuenta los síntomas descritos por el paciente, haciendo hincapié en su fecha de inicio, duración, progresión y gravedad. Además de los síntomas respiratorios, es posible que se presenten síntomas extrapulmonares asociados a enfermedades del tejido conectivo, como fatiga, debilidad, artralgias y mialgias, fiebre, artritis, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud y sequedad ocular o bucal, entre otros. En la FPI y la EPFP, los síntomas suelen comenzar al menos 6 meses antes de la primera consulta y tienden a empeorar progresivamente. Es importante tener

en cuenta que la presentación de la FPI puede ser inespecífica en las etapas iniciales, lo que puede dificultar su diagnóstico y retrasar un manejo adecuado.[1] En este sentido, para descartar otras posibilidades diagnósticas y orientar el enfoque, la última opinión de expertos de la Fleischner Society[28] propone un checklist de preguntas sobre posibles diagnósticos alternativos, como conectivopatías y otras enfermedades sistémicas, EPID relacionada con exposiciones ambientales o laborales, EPID inducida por fármacos u otros agentes, y EPID asociada a síndromes genéticos.

- Signos observados en la exploración física: el hallazgo más común en la exploración física de pacientes con EPID son los crepitantes finos tipo "velcro". En etapas avanzadas de EPID (especialmente en la FPI) pueden observarse acropaquias, así como *cor pulmonale* a la auscultación cardiaca debido a la hipertensión pulmonar secundaria.[1,19]

Pruebas de función respiratoria

Miden la cantidad de aire que se inhala y exhala de los pulmones, así como la capacidad pulmonar y la velocidad del flujo de aire. Las pruebas de función pulmonar pueden detectar anormalidades en la función respiratoria y ayudar a determinar la gravedad de la enfermedad. Algunas de las pruebas más comunes son la espirometría, la pletismografía y la medición de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO).

Los resultados de las pruebas espirométricas en la EPID reflejan un patrón ventilatorio restrictivo caracterizado por una reducción de la capacidad vital forzada (CVF o FVC, *forced vital capacity*) y un aumento del cociente del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, *forced expiratory volume in the first second*) entre la FVC (FEV1/FVC). Una vez determinado este patrón en la espirometría, debe distinguirse en la pletismografía una disminución de la capacidad pulmonar total (TLC, *total lung capacity*). Otra prueba útil en el diagnóstico de la EPID es la DLCO, que suele estar notablemente reducida en los casos de EPID de tipo fibrótico.

En ocasiones, los pacientes con EPID pueden presentar tanto un patrón restrictivo como un patrón obstructivo (patrón mixto). Esto puede ser atribuible a un diagnóstico secundario, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, en ausencia de estos diagnósticos, la presencia de un patrón mixto puede indicar ciertos tipos de EPID, como la sarcoidosis o la neumonitis por hipersensibilidad.

Hay que tener en cuenta que, al igual que ocurre con la historia clínica, las pruebas de función respiratoria por sí solas no son suficientes para distinguir entre los diferentes subtipos de EPID. Su relevancia radica principalmente en la evaluación de la gravedad de la enfermedad. En concreto, el seguimiento en el tiempo de la FVC y la DLCO resulta especialmente útil para evaluar la eficacia del tratamiento y la progresión de la enfermedad, permitiendo identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad.[4]

Pruebas de imagen

Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR)

Es la prueba diagnóstica más utilizada en la valoración de los pacientes con EPID.[5] El TACAR de tórax nos ofrece diferentes cortes y nos permite ver el gradiente apicobasal y cómo se distribuyen los cambios fibróticos. Esta distribución es la que nos ayuda a determinar la probabilidad de una histología determinada disminuyendo así la necesidad de biopsia.

La TACAR es la prueba de imagen más sensible para detectar signos tempranos de fibrosis pulmonar en forma de patrones radiológicos. Los patrones fibróticos más comunes son la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE). También es posible que el paciente presente un patrón fibrótico radiológico no específico o inclasificable. Algunas de las características que definen estos patrones radiológicos incluyen:[4]

- <u>NIU</u>

Es un patrón radiológico típico que se observa en pacientes con FPI y EPFP. Representa el patrón histopatológico más comúnmente observado en la FPI. Este patrón sugiere que hay una proliferación de fibroblastos y colágeno en los espacios intersticiales del pulmón, lo que conduce a la formación de cicatrices y engrosamiento de los septos interlobulares. La presencia de este patrón radiológico es muy sugestiva de FPI, pero también puede estar presente en otras enfermedades pulmonares intersticiales.

Las características típicas de la NIU incluyen panalización, opacidades reticulares con engrosamiento septal de tipo fino y bronquiectasias de tracción periféricas, todo ello predominantemente localizado a nivel subpleural y en las bases pulmonares, presentando de esta manera un gradiente apicobasal[2,5] (Imagen 1). Hallazgos radiológicos no típicos de NIU incluyen patrón en vidrio deslustrado y predominio de afectación en vértices o peribroncovascular[2] (Imagen 2). Según los hallazgos radiológicos que encontremos podemos dividir el patrón NIU en 3 categorías, importantes para el diagnóstico posterior:

- NIU: la panalización es el distintivo radiológico que debe estar presente para catalogar el patrón como NIU; junto a ella se encuentran las bronquiectasias de tracción periféricas. Todo ello se sitúa a nivel subpleural con predominio en las bases.

- NIU probable: está caracterizado por la presencia de los hallazgos típicos de NIU (engrosamiento septal y bronquiectasias de tracción con localización subpleural y predominio en las bases), salvo por la panalización. Cuando este patrón se evalúa en presencia de un contexto clínico adecuado, se relaciona muy posiblemente con un patrón de NIU a nivel anatomopatológico (Imagen 3).

- NIU indeterminada: los rasgos son propios de fibrosis, pero no son compatibles con NIU o probable NIU y, al mismo tiempo, tampoco sugieren un diagnóstico

diferente. En este patrón se incluyen pacientes con ligero engrosamiento septal y vidrio deslustrado a nivel subpleural, en los que se sospecha una NIU incipiente.

A continuación, se describen los hallazgos radiológicos típicos de NIU, ya mencionados:

- Panalización o patrón en "panal de abejas": es un hallazgo típico de NIU y específico de FPI. Este patrón se caracteriza por presentar espacios aéreos quísticos bien definidos, agrupados en capas y de 3-10 mm de diámetro. Estas áreas pueden ser pequeñas y discretas o extensas y confluentes, y su distribución puede ser irregular en los lóbulos pulmonares. Representan zonas de enfisema asociadas a la fibrosis pulmonar. El patrón en "panal de abejas" es un signo de remodelación pulmonar avanzada y generalmente se asocia con un mal pronóstico de la FPI y una mayor mortalidad.

- Bronquiectasias de tracción periféricas: el tejido cicatricial en los alvéolos pulmonares tira de las paredes bronquiales, lo que resulta en un ensanchamiento irreversible y deformación de los bronquios. Esto puede provocar una obstrucción parcial o total de las vías respiratorias y una reducción en el flujo de aire a los pulmones. Las bronquiectasias de tracción periféricas se producen cuando el tejido cicatricial afecta a los bronquios más pequeños y periféricos en los bordes pulmonares. Estas bronquiectasias pueden ser más difíciles de detectar y tratar que las que se encuentran en áreas más centrales. En la TACAR de un pulmón con bronquiectasias de tracción periféricas esperaríamos encontrar los siguientes signos radiológicos:

    - Signo del anillo: imagen con apariencia de anillo debido a la dilatación de los bronquios afectados y engrosamiento de las paredes bronquiales como consecuencia de la tracción ejercida por las estructuras vecinas.

    - Pérdida de la definición de la línea pleural: debido a la tracción de las bronquiectasias periféricas, la línea pleural puede perder su definición y aparecer borrosa.

    - Opacidades lineales: las bronquiectasias de tracción pueden generar bandas lineales de atelectasia, fibrosis o inflamación alrededor de los bronquios afectados.

    - Signo de la vía aérea en tracción: las bronquiectasias periféricas también pueden provocar la tracción de estructuras vecinas, como los vasos sanguíneos y las vías respiratorias, lo que puede generar un efecto de "arrastramiento" o "tirón" en las estructuras circundantes.

- Patrón reticular: se caracteriza por la presencia de opacidades lineales y delgadas que se extienden en una dirección predominantemente longitudinal, lo que da la apariencia de una red o retícula en el parénquima pulmonar. Estas opacidades pueden ser finas o gruesas y se distribuyen de manera irregular en los lóbulos pulmonares. El patrón reticular es un hallazgo común en la FPI y otras enfermedades pulmonares intersticiales; es un signo de fibrosis intersticial.

- Engrosamiento del intersticio pulmonar: es otro signo de fibrosis intersticial.

- Distribución basal y subpleural: la fibrosis pulmonar en la FPI suele afectar a la parte inferior de los pulmones, cerca de la pared torácica, y puede ser más prominente en la periferia pulmonar.

- NINE

Es una entidad clínico-patológica de etiología desconocida, diferente de la NIU. A pesar de que el cuadro clínico es similar, el pronóstico clínico de la NINE es mejor que el de la NIU. Desde el punto de vista anatomopatológico, un patrón de NINE puede encontrarse en enfermedades del tejido conectivo, en la reacción pulmonar a determinados fármacos, asociado a infecciones pulmonares, y en ocasiones la causa es desconocida (idiopática).[20]

En la TACAR, lo que caracteriza a la NINE es el patrón en "vidrio deslustrado" periférico, en las zonas medias y basales de ambos pulmones (la NINE siempre tiene un gradiente basal), y engrosamiento septal sin afectación subpleural ni panalización.[21,22] La TACAR puede mostrar un patrón radiológico mixto de opacidades reticulares y en vidrio deslustrado (Imagen 4). La ausencia de afectación subpleural, aunque no presente en todos los pacientes con NINE (solo en el 25%), es un hallazgo muy característico que ayuda a distinguirla de la NIU.[4]

En algunos casos de NINE, como suele suceder en otras neumonías intersticiales, la radiografía de tórax es normal.[23,24] La panalización ocurre en el 27% de los pacientes, y a medida que progresa la fibrosis, las bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción son más visibles.[25,26]

- Patrón en "vidrio deslustrado" o "esmerilado": es un hallazgo característico de NINE definido por la presencia de opacidades pulmonares que parecen vidrio esmerilado o empañado. Este patrón puede ser indicativo de inflamación pulmonar y fibrosis en etapa temprana. También es posible ver este patrón en exacerbaciones de FPI[5df]. Se denomina patrón en "empedrado" (*crazy-paving*) a la superposición de un patrón lineal sobre un patrón en "vidrio deslustrado" (Imagen 2). A medida que la enfermedad progresa, el patrón en vidrio deslustrado puede evolucionar hacia un patrón reticular.[27]

Independientemente de que la TACAR muestre un claro patrón inflamatorio en "vidrio deslustrado", hay que guardar especial atención a la aparición de cualquier hallazgo fibrótico de los mencionados (reticulación, bronquiectasias traccionales y panalización) porque significa que ese paciente siempre es susceptible de progresar y empeorar. Por tanto, aunque se evidencie en la TACAR un patrón inflamatorio extenso o un patrón mixto se cataloga de entidad fibrótica a cualquier entidad que muestre el mínimo signo fibrótico en la TACAR dado el riesgo de progresión que conlleva. Imagen 5.

La importancia de estos patrones reside en el impacto que tienen sobre el pronóstico y manejo del paciente, así como en la clasificación de los diversos subtipos de EPID.[4] De hecho, según la última opinión de expertos de la Fleischner Society[28] la importancia de la TACAR es aún mayor, ya que es posible llegar al diagnóstico de FPI si se presenta clínica

y un patrón de NIU consistente o probable y no es posible realizar una biopsia quirúrgica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los patrones radiológicos no se corresponden con un diagnóstico clínico; son necesarias más pruebas, tanto de laboratorio como anatomopatológicas, para poder diferenciar entre las distintas entidades clínicas.[4]

Radiografía de tórax

Puede revelar signos de fibrosis pulmonar, como cicatrices o infiltrados. Sin embargo, la radiografía de tórax muchas veces no es lo suficientemente sensible para detectar signos tempranos de la enfermedad. Algunos hallazgos en la radiografía de tórax que pueden sugerir la presencia de FPI incluyen:

- Opacidades reticulares: líneas finas en forma de red que se extienden por todo el pulmón. Es un signo de fibrosis intersticial.
- Opacidades en forma de nube o masas: pueden ser indicativas de fibrosis pulmonar avanzada.
- Disminución del tamaño del pulmón: la fibrosis pulmonar puede provocar que el pulmón se encoja, lo que puede ser visible en una radiografía de tórax.

Algunos de estos hallazgos radiológicos se muestran en la Imagen 6.

La radiografía de tórax no es suficiente para confirmar el diagnóstico de FPI o de EPFP. Si se sospecha de fibrosis pulmonar a partir de la radiografía de tórax, se requerirán pruebas de imagen más sensibles, como la TACAR.

Además de la radiografía de tórax y la TACAR, otras pruebas de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la gammagrafía pulmonar, pueden ser útiles para evaluar la extensión y la gravedad de la enfermedad.

Serologías

Pueden ayudar a descartar otras enfermedades y a determinar la causa subyacente de la EPFP. Las serologías más importantes en el estudio de una EPID son las detecciones de autoanticuerpos, ya que su presencia es determinante en la clasificación, manejo y pronóstico de la EPID:[4] el pronóstico de los pacientes con EPID secundaria a conectivopatía es mejor que el de aquellos con FPI, por lo que es imprescindible descartar una posible enfermedad autoinmune, aunque no se sospeche.[6] En este sentido, se recomienda solicitar a todos los pacientes el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP, *anticyclic citrullinated peptide*), el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*).[4] Si se sospecha una enfermedad autoinmune, se recomienda extender el estudio incluyendo los autoanticuerpos anti-Jo1, PL-7, PL-12, SSA/Ro, SSB/La, RNP, anti-Scl70 y anti-Sm.

Por otra parte, en caso de existir un antecedente conocido de exposición a un antígeno, la presencia de anticuerpos frente al mismo es un elemento que aumenta la probabilidad diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad.

Lavado broncoalveolar (LBA)

El lavado broncoalveolar (LBA) con posterior análisis citológico es una técnica diagnóstica invasiva que se utiliza para evaluar diversas enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). El LBA es un procedimiento seguro que ofrece la ventaja de descartar otras patologías, como infecciones o neoplasias, mediante el análisis de las células obtenidas. Es particularmente útil en la exclusión de ciertos subtipos de EPID. Por ejemplo, en la neumonitis por hipersensibilidad, especialmente en su forma no fibrótica, se observaría un aumento de los linfocitos. En la sarcoidosis, se encontraría una linfocitosis con un aumento en la proporción de células CD4/CD8. En NINE de tipo celular también se evidenciaría una linfocitosis. Por último, la neumonía intersticial aguda, se caracteriza por un predominio de células polimorfonucleares en el análisis citológico del LBA.[4]

Biopsia pulmonar

Otras técnicas invasivas incluyen la biopsia quirúrgica pulmonar y la criobiopsia transbronquial pulmonar.

La criobiopsia transbronquial se ha introducido recientemente como una alternativa a la biopsia quirúrgica en EPID. Concretamente en España la criobiopsia transbronquial se empezó a utilizar desde hace unos 5 años y es una técnica que ha resultado muy útil dado que disminuye significativamente la morbilidad del paciente respecto a la biopsia quirúrgica y además permite la toma de muestras en diferentes localizaciones del pulmón, lo que nos permite obtener la histología de diferentes lóbulos pulmonares. Se trata por tanto de una técnica más segura que la la biopsia quirúrgica, pero a expensas de un menor rédito diagnóstico. Por este motivo, el estándar actual para la toma de muestras anatomopatológicas sigue siendo la biopsia quirúrgica. La fortaleza principal de este método es el tamaño de la biopsia, la cual permite un rédito diagnóstico de aproximadamente un 90%.[29]

Actualmente, la biopsia quirúrgica se realiza a través de cirugía torácica videoasistida (VATS, *video-assisted thoracoscopic surgery*), por ocasionar menor estancia hospitalaria y morbilidad que la biopsia abierta. Pese a todo, la biopsia quirúrgica no es un procedimiento exento de complicaciones y su aplicabilidad en pacientes con EPID se ve limitada debido a una prevalencia del 15% de fístula broncopleural, un 3% de riesgo de exacerbación y un riesgo de mortalidad a los 30 días de la intervención del 1,7%.[4] Por esta razón, está contraindicada en cierta parte de los pacientes con EPID, y su indicación debe estar respaldada por la necesidad del resultado para tomar una decisión de cara al manejo precoz del paciente. Así, aunque la información que proporciona la biopsia es muchas veces crucial, un paciente que presente síntomas y signos clínicos específicos y un patrón radiológico bien definido no está claro que se beneficie en exceso de una biopsia.

En el caso concreto de la FPI cada vez se realizan menos biopsias en la práctica clínica al estar cada vez más clara la correlación entre el patrón radiológico y la histología de la enfermedad. De esta forma, la FPI solo se biopsia si el paciente tiene un patrón radiológico indeterminado (p ej. un patrón reticular subpleural muy fino e incipiente) o

cuando no tiene un patrón NIU. Solo en esas dos condiciones de radiología se decide biopsiar, mientras que ante la presencia de un patron de NIU probable o consistente ya no se realizan biopsias.[3] Figura 3.

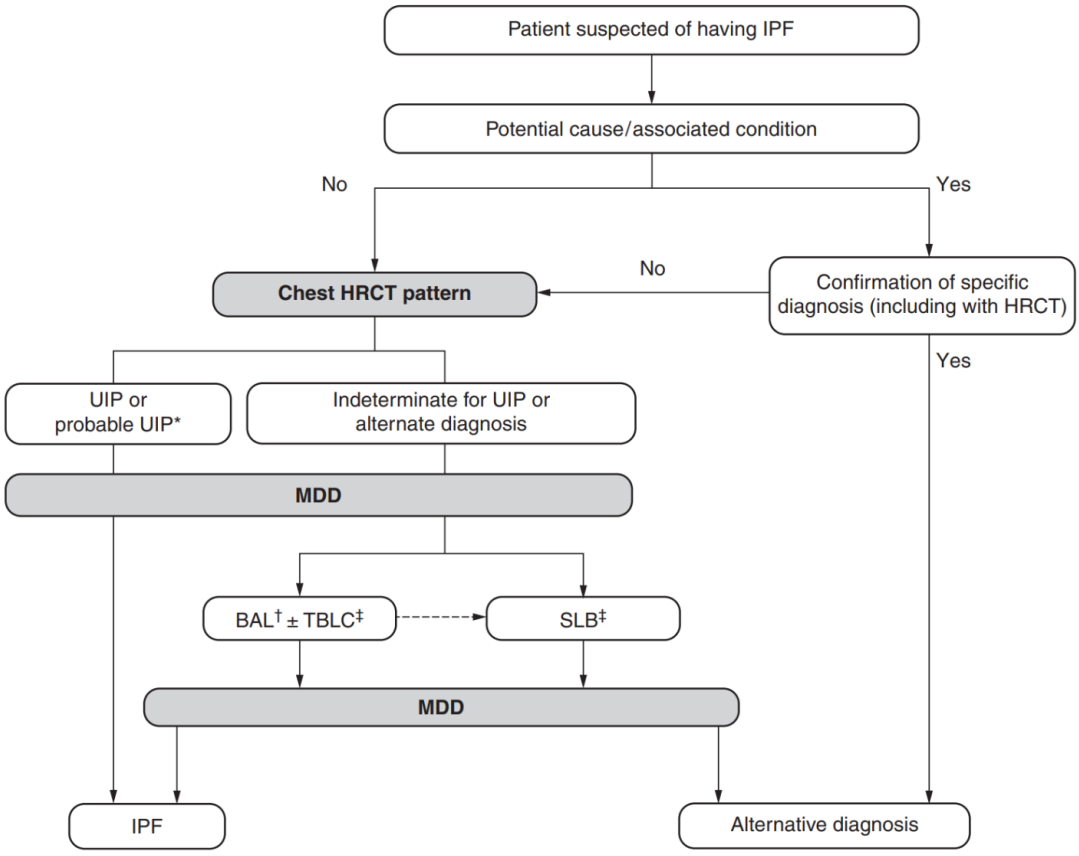

***Figura 3**. Algoritmo diagnóstico de la FPI, desarrollado mediante consenso. *Los pacientes con un patrón radiológico de probable NIU pueden recibir un diagnóstico de FPI tras discusión multidisciplinar (MDD) sin confirmación mediante biopsia pulmonar en el contexto clínico apropiado (p ej. 60 años, varón, fumador). El LBA (BAL) puede ser apropiado en algunos pacientes con un patrón de probable NIU. †El LBA puede realizarse antes de la MDD en algunos pacientes evaluados en centros experimentados. ‡La criobiopsia pulmonar transbronquial (TBLC) puede ser preferible a la biopsia pulmonar quirúrgica (SLB) en centros con la experiencia adecuada y/o en algunas poblaciones de pacientes. Una SLB posterior puede estar justificada en algunos pacientes con hallazgos no diagnósticos en la TBLC. HRCT = tomografía computarizada de alta resolución. Algoritmo tomado de: "Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022 May 1;205(9):e18–47".[3]*

Evaluación multidisciplinar

En la actualidad, la evaluación por un equipo multidisciplinar se ha convertido en el *gold standard* para la clasificación y diagnóstico de los pacientes con EPID[4df]. Este enfoque también es fundamental para determinar el tratamiento adecuado y proporcionar un seguimiento óptimo a los pacientes.[1]

Las guías de la *ATS/ERS/JRS/ALAT* en su actualización del año 2013[5] recomiendan que estos equipos multidisciplinares estén compuestos por neumólogos especializados en EPID, radiólogos torácicos y anatomopatólogos especializados en patología pulmonar; otros especialistas como reumatólogos, cirujanos torácicos y neumólogos especializados en trasplante pulmonar se podrían incorporar en algunos casos.[5] La evaluación multidisciplinar tiene en cuenta varios aspectos: la historia clínica del paciente, los resultados de las pruebas de función respiratoria, las serologías, los hallazgos en la TACAR, así como los resultados del LBA y de la biopsia pulmonar, en caso de haberlos.

De este modo, el neumólogo a cargo del paciente presenta el caso al equipo y se integra la información clínica con los resultados de las pruebas complementarias y las valoraciones pertinentes del resto de especialistas. Todo ello se unifica con el fin de alcanzar un diagnóstico riguroso y consensuado.[1,4]

Aunque la presencia del reumatólogo no se considera obligatoria en el equipo multidisciplinar, su evaluación resulta especialmente relevante en casos de sospecha clínica de enfermedades del tejido conectivo o autoinmunes, en casos con características epidemiológicas no típicas de FPI (menores de 60 años, mujeres, no fumadores, entre otros) o cuando se detectan autoanticuerpos en las pruebas serológicas. La necesidad de descartar la presencia de una conectivopatía en los pacientes con EPID, incluso en aquellos en los que no se sospeche inicialmente, es un aspecto importante que justifica la participación habitual del reumatólogo en el equipo multidisciplinar, que podría ser crucial por diversos motivos:

- La EPID secundaria a conectivopatía puede presentarse tiempo después del diagnóstico reumatológico, situación en la que el reumatólogo desempeñaría un papel importante en el tratamiento y seguimiento activo de la conectivopatía del paciente. En otros casos, la afectación pulmonar puede constituir la primera manifestación de la enfermedad, lo que requeriría una atención especial por parte del reumatólogo para lograr un diagnóstico más preciso, prestando atención a las manifestaciones extrapulmonares de aparición posterior.

- Aunque la EPID secundaria a conectivopatía suele presentar patrones radiológicos característicos como la neumonitis intersticial no específica (NINE) o la neumonía organizada, la presencia de un patrón de NIU no excluye la posibilidad de una enfermedad autoinmune. Por tanto, el reumatólogo puede desempeñar un papel crucial al contextualizar los síntomas clínicos y los hallazgos radiológicos, especialmente en casos de NIU.

- La neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF, *interstitial pneumonia with autoimmune features*) engloba los casos de EPID que muestran manifestaciones típicas de enfermedades del tejido conectivo, pero que no cumplen criterios diagnósticos específicos para una enfermedad en particular. En estos casos, la presencia del reumatólogo en el equipo multidisciplinar es crucial para lograr una identificación y diagnóstico adecuados.

La participación de un equipo multidisciplinar es fundamental en otra serie de aspectos. En primer lugar, es de suma importancia el diagnóstico temprano de FPI, tanto por las

implicaciones pronósticas de la enfermedad como por la existencia de terapia antifibrótica efectiva en la actualidad. Por lo tanto, la intervención de un equipo multidisciplinar resulta crucial cuando existe sospecha de FPI, especialmente en aquellos casos en los que hay dudas debido a la falta de un patrón típico de NIU en la TACAR. En estos casos, se debe considerar la integración de los resultados de las pruebas de imagen con los hallazgos anatomopatológicos obtenidos a partir de muestras. Otro escenario en el que se ha observado mayor incertidumbre diagnóstica es en los casos de EPID de tipo IIP no FPI. El segundo aspecto relevante es el seguimiento de los pacientes: se ha evidenciado que el diagnóstico puede cambiar a lo largo del tiempo, ya sea debido a la aparición de nuevos hallazgos que no estaban presentes en la evaluación inicial, la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento.[5,30]

Considerando todos los aspectos mencionados anteriormente, debido a los beneficios que brinda a los pacientes la atención médica por un equipo multidisciplinar, no solo en términos de un diagnóstico preciso, sino también en cuanto a la posibilidad de participar en ensayos clínicos o incluso ser incluido en la lista de espera para un trasplante pulmonar en caso de ser necesario, se recomienda remitir a los pacientes a un centro de referencia que disponga de una unidad especializada en EPID, en aquellos casos en los que el hospital asignado al paciente no cuente con un equipo multidisciplinar.[4]

Diagnóstico de FPI

Según las últimas guías de la *ATS/ERS/JRS/ALAT* [5] sobre el diagnóstico de FPI indican que para efectuar el diagnóstico definitivo se necesita:

- Exclusión de otras entidades clínicas definidas y de otras causas conocidas de EPID (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo o toxicidad por fármacos).

- Patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria, disminución de la TLC, desaturación de oxígeno con el reposo o la actividad y/o disminución de la DLCO.

- Patrón de probable NIU o consistente NIU en la TACAR y/o patrón anatomopatológico de NIU en la biopsia pulmonar quirúrgica. (Imagen 7)

Por tanto, la biopsia puede no ser definitiva: existe la posibilidad de encontrar solapamiento de diferentes patrones anatomopatológicos, en cuyo caso este resultado deberá evaluarse junto con el resto de información clínica y radiológica disponible por un equipo multidisciplinar, pudiendo así tratarse, pese a todo, de una FPI.

Diagnóstico de FPP no FPI

Según las nuevas guías clínicas de 2022 de la *ATS/ERS/JRS/ALAT*[3], en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial de etiología conocida o desconocida distinta de la FPI que presenta evidencia radiológica de fibrosis pulmonar, la FPP se define con al menos dos de los tres criterios siguientes (criterios ocurridos en el último año sin otra explicación):

1. Empeoramiento clínico: empeoramiento de la disnea y/o de la tos.

2. Progresión funcional (al menos un criterio):
   a. Caída absoluta de la FVC ≥ 5% durante un año de seguimiento.*
   b. Caída absoluta de la DLCO (corregida para Hb) ≥ 10% durante un año de seguimiento.**
3. Progresión radiológica fibrosante o incremento de los cambios fibróticos en la TACAR de tórax (al menos uno de los siguientes):
   a. Aumento de la extensión o la gravedad de las bronquiectasias de tracción y bronquiolectasias.
   b. Nueva opacidad en vidrio deslustrado con bronquiectasias de tracción.
   c. Nueva reticulación fina.
   d. Aumento de la extensión o grosor del patrón reticular.
   e. Nueva panalización o aumento de la panalización preexistente.
   f. Aumento de la pérdida de volumen lobar.

*Existe una comorbilidad que puede estar presente en estos pacientes, especialmente en los que tienen enfermedad autoinmune: el enfisema pulmonar. En estos casos es importante tener en cuenta que la FVC puede estar pseudonormalizada, es decir, que puede estar por encima del 80% y el paciente tener fibrosis pulmonar, por lo que es importante guardar especial atención a esta comorbilidad ya que en poco tiempo estos pacientes pueden progresar igualmente a pesar de que la FVC no se modifique demasiado. Al margen de esta excepción, en el resto de pacientes la FVC es un marcador de fibrosis muy fidedigno.

**Resulta importante ser precavido con el descenso de la DLCO, que puede ser por otras causas no relacionadas con la progresión de la fibrosis, como una agudización o un aumento de la hipertensión pulmonar. Así, de cara al descenso de la DLCO la guía recomienda realizar una TAC incluso en presencia del criterio clínico.

La TACAR de tórax junto con la FVC son los dos puntos de mayor especificidad en la FPP.[3] Figura 4.

Figura 4*. Criterios para identificar FPP. Téngase en cuenta que el empeoramiento de síntomas y el deterioro de la DLCO presentan baja especificidad comparado con el deterioro de la FVC o los cambios en la TACAR de tórax. Otros criterios como TM6M (test de marcha de 6 minutos), agudizaciones, calidad de vida o hipertensión pulmonar se consideraron pero no se incluyeron por ser demasiado variables y poco específicos de progresión fibrótica.*[3]

El diagnóstico temprano es fundamental para el manejo y tratamiento efectivo de la EPFP y la FPI. Por otra parte, hay que tener en cuenta que ninguna prueba diagnóstica es definitiva por sí sola, y el diagnóstico de estas entidades suele requerir una evaluación

exhaustiva por parte de un especialista. El patrón de NIU en la TACAR, junto con los hallazgos clínicos y otros resultados de pruebas puede ayudar a realizar el diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico definitivo a menudo requiere de la realización de una biopsia pulmonar para confirmar la presencia de fibrosis intersticial.

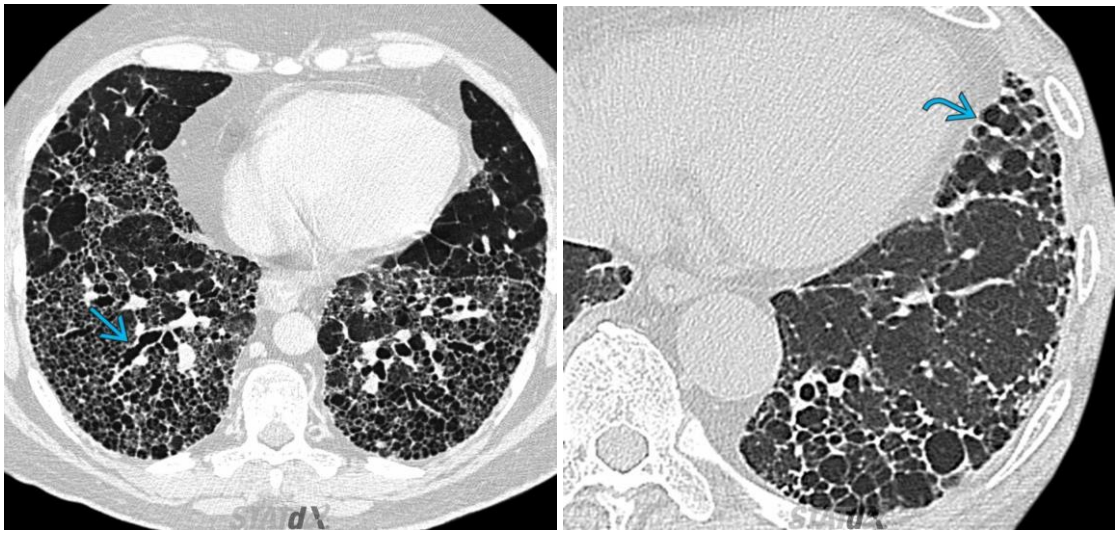

***Imagen 1**. La TAC de tórax de este paciente muestra una extensa panalización de predominio en bases pulmonares (flecha curva azul) con bronquiectasias por tracción (flecha recta azul) y bronquiolectasias, que se informó como patrón de neumonía intersticial usual (NIU). El patrón en "panal de abejas" es la característica más específica de la TC de la fibrosis pulmonar idiopática. Imagen tomada de: "Alegría J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. STATdx".*[31]

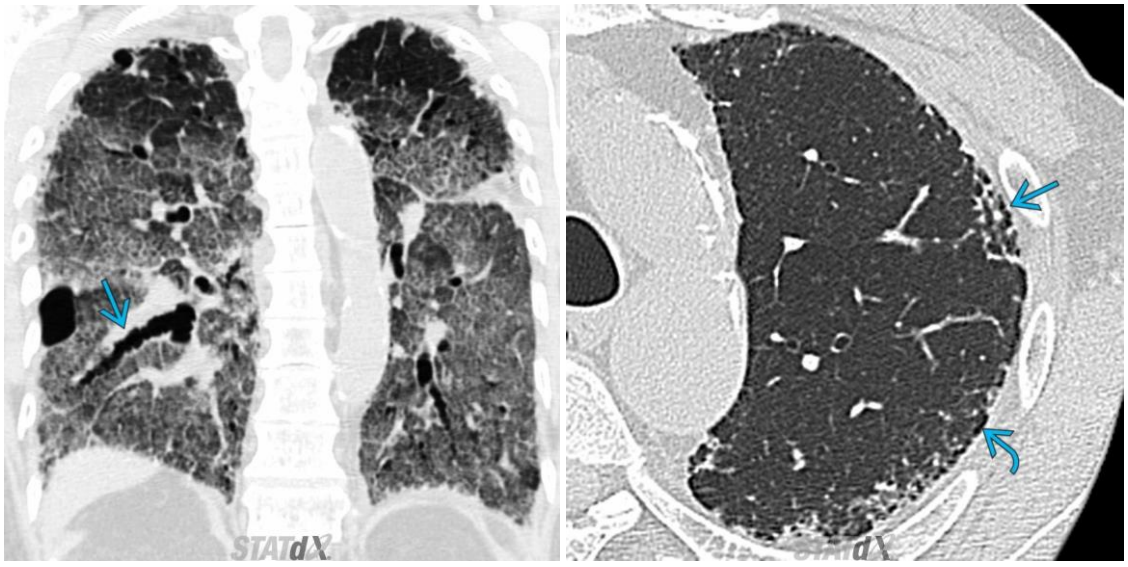

***Imagen 2**. A la izquierda, la TC coronal de un paciente con FPI muestra una extensa opacidad bilateral en "vidrio deslustrado" con un patrón en "empedrado" y bronquiectasias de tracción (flecha azul). Se debe considerar la exacerbación aguda de la FPI en pacientes gravemente enfermos con opacidad extensa en vidrio deslustrado. A la derecha, la TAC de otro paciente con FPI demuestra opacidades reticulares subpleurales (flecha azul recta) caracterizadas por engrosamiento del tabique interlobular, líneas intralobulares y panalización leve (flecha azul curva). Imagen tomada de: "Alegría J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. STATdx".*[31]

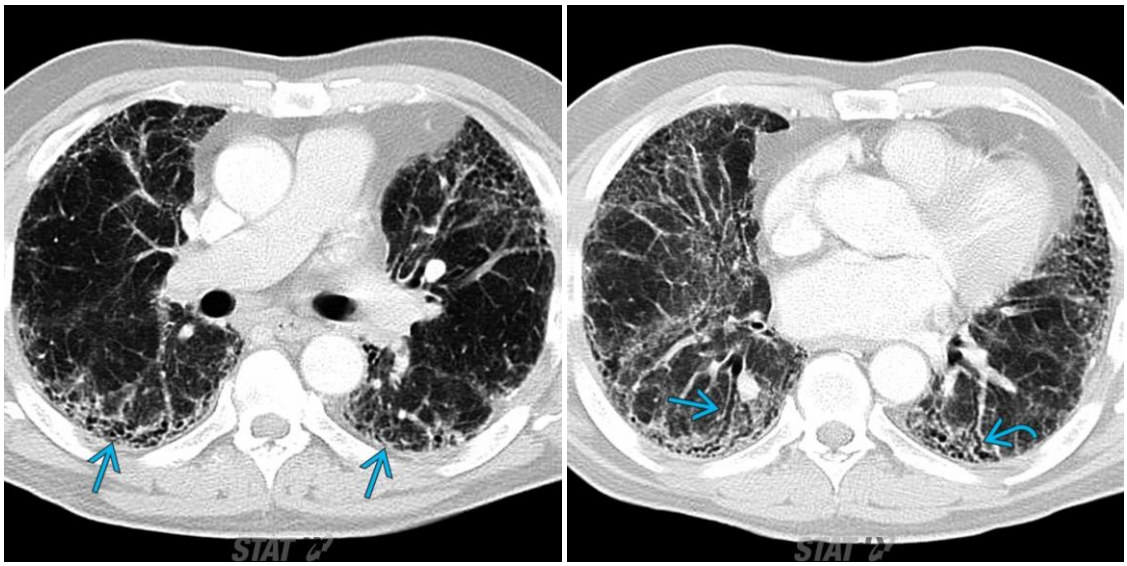

***Imagen 3**. A la izquierda, la TAC de tórax de este paciente con FPI muestra opacidades reticulares subpleurales extensas (flechas rectas azules) con bronquiectasias por tracción y bronquiolectasias y sin panalización. Aunque es específico para el diagnóstico de la FPI, el panal puede estar ausente en los casos de NIU comprobada por biopsia. A la derecha, la TAC del mismo paciente muestra opacidades reticulares subpleurales extensas con bronquiectasias por tracción (flecha azul recta) y bronquiolectasias (flecha azul curva). Imagen tomada de: "Alegría J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. STATdx".*[31]

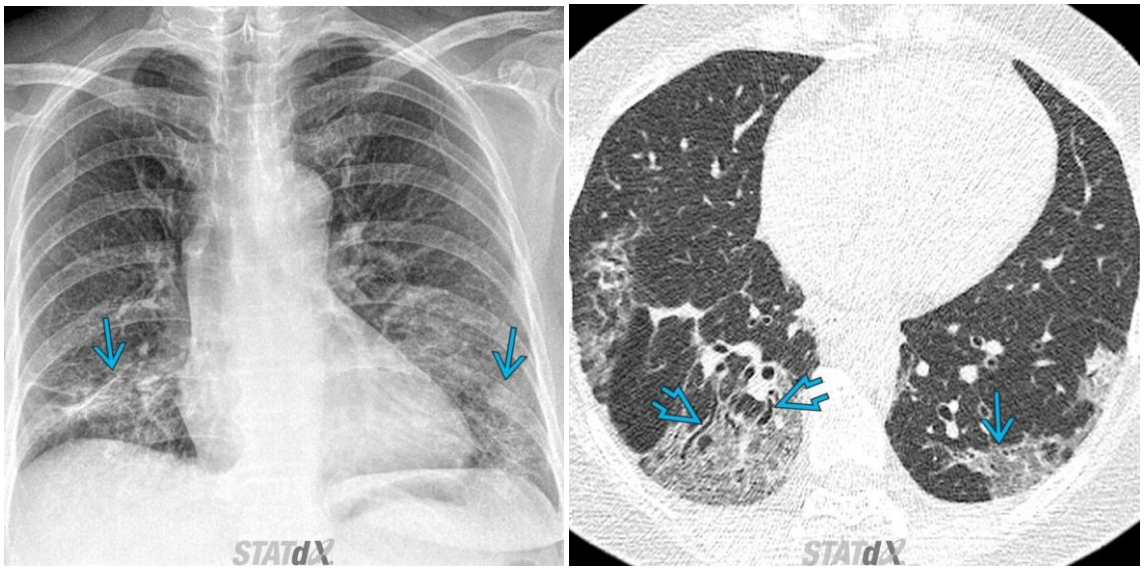

***Imagen 4**. A la izquierda, la radiografía AP de tórax de una mujer de 61 años con NINE idiopática muestra opacidades reticulares heterogéneas bilaterales con predominio en bases pulmonares (flechas azules sólidas). A la derecha, la TACAR de la misma paciente muestra opacidades reticulares bilaterales en "vidrio deslustrado" (flecha azul sólida) a lo largo de haces broncovasculares y a nivel subpleural con bronquiectasias de tracción asociadas (flecha azul hueca). La combinación de estos hallazgos en ausencia de panalización sugiere el diagnóstico de NINE. Imagen tomada de: "Ternes TH. Nonspecific Interstitial Pneumonia [Internet]. STATdx".*[32]

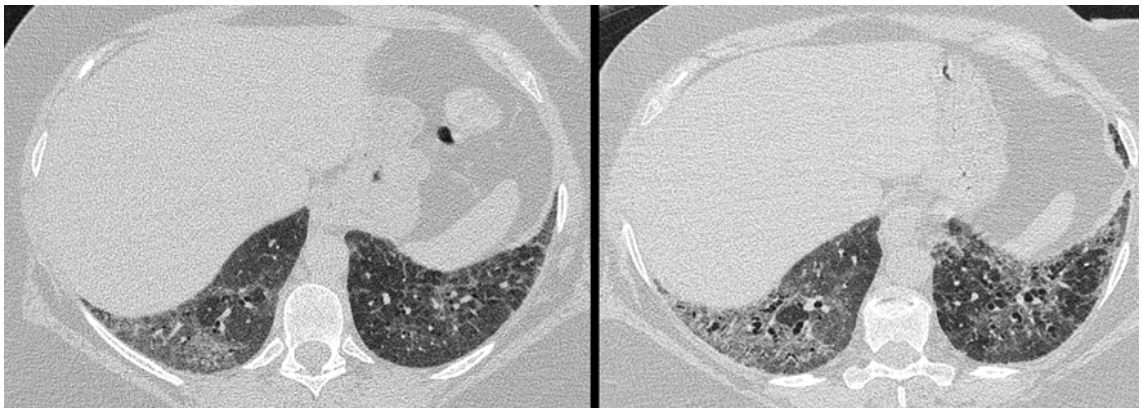

***Imagen 5**. Imagen de TACAR de una NINE fibrótica dada la presencia de bronquiectasias traccionales y reticulación además del extenso patrón en vidrio deslustrado. Imagen tomada de: "Molina M. Implicaciones de las nuevas guías de práctica clínica en fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar progresiva. 2ª reunión de la Sociedad Española Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (SEMAIS). 2022. [Internet]".*[33]

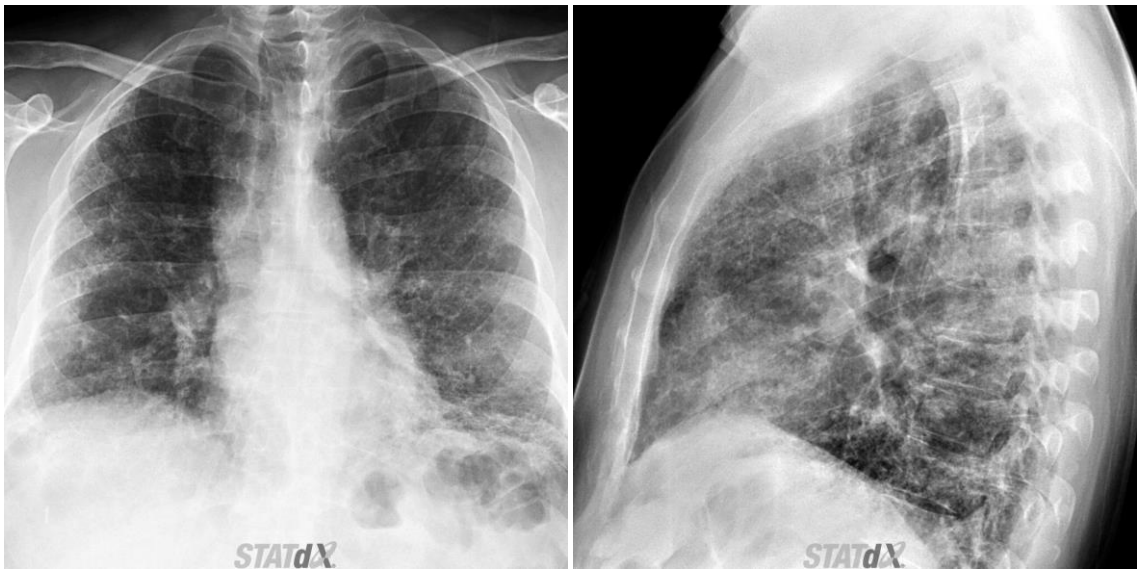

***Imagen 6**. La radiografía de tórax AP de este paciente con FPI muestra opacidades reticulares bilaterales, de predominio periférico, subpleural y basal. Téngase en cuenta la disminución del volumen pulmonar característico de los pacientes con FPI. La proyección lateral del mismo paciente muestra patrón reticular a nivel de base pulmonar y subpleural anterior. Imagen tomada de: "Alegría J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. STATdx".*[31]

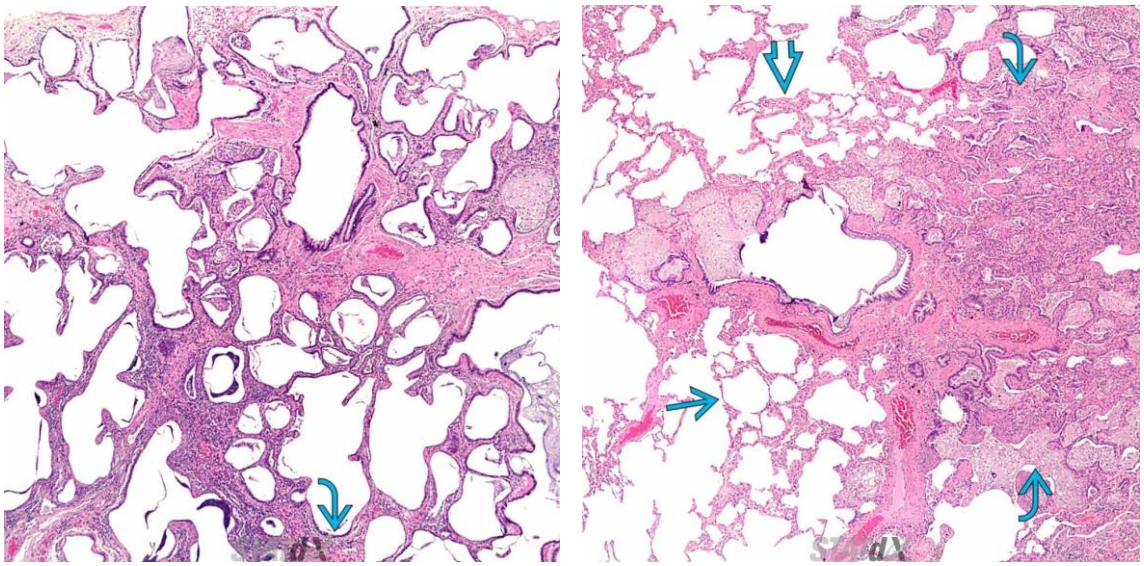

***Imagen 7**. Las imágenes corresponden a fotomicrografías de baja potencia (tinción hematoxilina-eosina) de dos muestras anatomopatológicas de NIU. A la izquierda se observan extensos quistes de panal revestidos por epitelio columnar de tipo respiratorio (flecha azul curva). A la derecha se observa la heterogeneidad temporal prototípica de la enfermedad con áreas de pulmón relativamente preservado (flecha azul recta) y anomalías intersticiales leves (flecha azul hueca) adyacentes a pulmón ampliamente remodelado (flechas azules curvas). Imagen tomada de: "Alegría J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. STATdx".*[31]

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La FPI y la EPFP no FPI son enfermedades progresivas y potencialmente mortales que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Estos pacientes presentan empeoramiento de la clínica respiratoria y de las pruebas de función respiratoria, respuesta limitada al tratamiento inmunomodulador (con respuesta variable en los diferentes subtipos), reducción de la calidad de vida y mortalidad precoz.

La FPI tiene una historia natural variable e impredecible en el momento de su diagnóstico, presentando un mal pronóstico, con una tasa de mortalidad alta y una mediana de supervivencia de aproximadamente 2 a 5 años después del diagnóstico. Esto se debe en gran parte a que la FPI se diagnostica a menudo en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando la fibrosis pulmonar ya es extensa y la capacidad pulmonar está gravemente comprometida.

La FPI tiene por tanto un pronóstico desfavorable, con una tasa de supervivencia a 5 años del 50%, lo que la convierte en una de las enfermedades pulmonares intersticiales más graves y letales. Los pacientes que asocian un patrón de NIU presentan peor pronóstico que aquellos con un patrón no NIU, incluso sin importar cuál sea el diagnóstico clínico.

La mortalidad de la FPI se relaciona con varios factores:

- Edad avanzada: la FPI en pacientes mayores de 65 años tiene peor pronóstico.
- Sexo masculino.

- Gravedad de la enfermedad pulmonar en el momento del diagnóstico: aquellos con una disminución de DLCO inferior al 35% tiene un peor pronóstico. Además, se ha observado que ciertas características de la TACAR de tórax, como la extensión de la enfermedad y la presencia de signos radiológicos de hipertensión pulmonar se asocia con un peor pronóstico en la FPI.

- Presencia de comorbilidades.

- Velocidad de progresión de la enfermedad: los pacientes que presentan una rápida progresión de la enfermedad, medida por la disminución de la función pulmonar en un corto periodo de tiempo, también tienen un peor pronóstico.

- Respuesta al tratamiento.

En cuanto a la morbilidad de la enfermedad, la FPI puede llevar a complicaciones graves como insuficiencia respiratoria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y puede aumentar el riesgo de infecciones pulmonares recurrentes, neumotórax e hipertensión pulmonar. También se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, especialmente en pacientes con antecedentes de tabaquismo, aunque la relación exacta entre las dos entidades no se conoce del todo. Todas estas condiciones pueden aumentar aún más la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad.

Por otra parte, los pacientes con EPFP no FPI es más probable que tengan afectación de otros órganos y sistemas además del pulmón, como el corazón y los riñones, lo que puede empeorar la condición general del paciente. Tanto la EPFP como la FPI aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y pueden asociarse con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como la diabetes y la hipertensión arterial. Estos pacientes también pueden experimentar una exacerbación aguda de la enfermedad, que puede ser potencialmente mortal y requerir hospitalización y tratamiento intensivo.

Además de los efectos físicos de la enfermedad, la EPFP también puede tener un impacto significativo en la salud mental y emocional de los pacientes y sus cuidadores. La incertidumbre sobre el pronóstico de la enfermedad y la necesidad de un tratamiento invasivo pueden ser estresantes y debilitantes emocionalmente. La atención médica y el apoyo emocional adecuados son esenciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

En resumen, la FPI y otras enfermedades pulmonares fibrosantes progresivas tienen una alta mortalidad y morbilidad, lo que destaca la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo adecuado de la enfermedad.[4]

MANEJO Y TRATAMIENTO

El tratamiento de la EPFP y de la FPI es complejo y se enfoca en mejorar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente.

El primer paso en el tratamiento es evitar la exposición a los factores ambientales conocidos por causar la enfermedad, como el humo del tabaco, ciertos productos

químicos y polvo. Además, se deben tratar las enfermedades comórbidas, como la enfermedad del reflujo gastroesofágico, que pueden empeorar la enfermedad pulmonar.

Durante años el tratamiento de la fibrosis pulmonar con glucocorticoides y/o inmunomoduladores (azatioprina o ciclofosfamida) y/o N-acetilcisteína (NAC) ha sido considerado una opción, si bien en la actualidad no se recomienda su uso debido a su falta de eficacia demostrada.[34,35] El tratamiento antifibrótico se ha convertido en los últimos años en el tratamiento central de la FPI. Pirfenidona y nintedanib son los dos principales antifibróticos aprobados para la FPI, y hay que añadir que nintedanib ha sido aprobado recientemente por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) también para la EPID asociada a esclerosis sistémica y la EPID fibrosante progresiva. Los pacientes con patrón radiológico de NIU y fibrosis progresiva podrían beneficiarse en mayor medida de terapias antifibróticas.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, se encuentran tres posibilidades principales: la oxigenoterapia continua domiciliaria, la fisioterapia respiratoria y el trasplante pulmonar. Los pacientes con EPFP y FPI se pueden beneficiar de la oxigenoterapia para mantener niveles adecuados de oxígeno en sangre y mejorar los síntomas como la disnea. La fisioterapia respiratoria es beneficiosa en pacientes con FPI y ciertos subtipos de EPID, debido a su mejoría del rendimiento físico y la calidad de vida. La rehabilitación pulmonar puede incluir ejercicios de respiración, ejercicios físicos y entrenamiento de los músculos respiratorios.

Respecto al trasplante pulmonar, la FPI es hoy en día su primera indicación en muchos países. Sin embargo, solo está disponible para un pequeño grupo de pacientes, debido a su edad avanzada y comorbilidades, asociadas tanto a la edad como a la propia FPI.[1] En estadios evolucionados, el trasplante pulmonar es el único tratamiento para la FPI que ocasiona una importante mejoría funcional e incremento de la supervivencia a 1,5 y 10 años del 74%, 45% y 22%, respectivamente.[36]

Un concepto que está surgiendo y que puede aplicarse en el manejo es el del cuidado centrado en el paciente. En él, las decisiones terapéuticas se toman en función de las necesidades y resultados que demande el propio paciente, como poder llevar a cabo actividades relevantes para él, en vez de enfocar el cuidado a resultados satisfactorios en relación con el control de los síntomas y de la enfermedad. Este enfoque se asocia a mayor calidad de vida y menor uso de los servicios sanitarios.[14]

Tratamiento de la FPI

La evidencia científica publicada en los últimos 15 años en relación con el tratamiento de la FPI nos sugiere que esta enfermedad se ha de abordar de manera holística, haciendo uso de herramientas farmacológicas (nintedanib y pirfenidona) y no farmacológicas (suplementos de oxígeno y/o rehabilitación pulmonar). Los pacientes deben ser evaluados y tratados en función de sus comorbilidades, incluyendo hipertensión pulmonar, reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño y cáncer de pulmón; y pueden beneficiarse de los cuidados paliativos para el control de los síntomas (tos, disnea y/o ansiedad). Los pacientes con mayor riesgo de mortalidad

deben ser remitidos para trasplante de pulmón en el momento del diagnóstico y deben ser evaluados cada 3-6 meses o más a menudo para detectar la progresión de la enfermedad. Las exacerbaciones agudas pueden tratarse con corticosteroides. No se recomienda la ventilación mecánica para la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria. Figura 5.

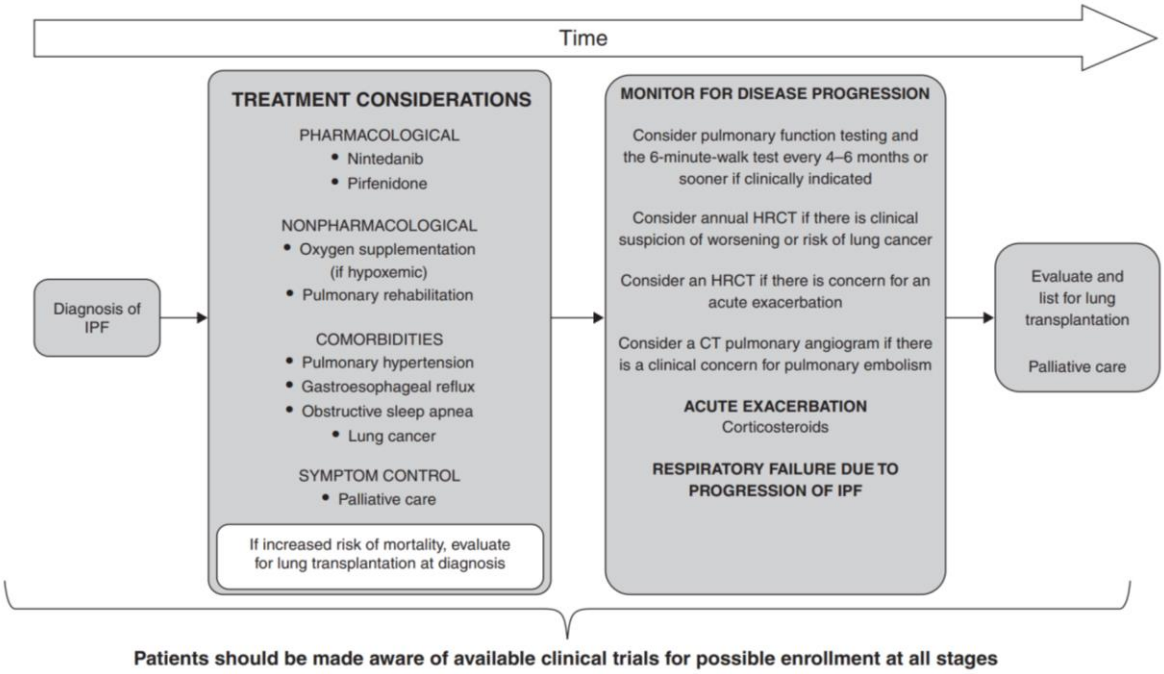

Figura 5*. CT = tomografía computarizada; HRCT = tomografía computarizada de alta resolución. Figura tomada de: "Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022 May 1;205(9):e18–47".*[3]

Tratamiento de la FPP no FPI

El tratamiento de la FPP se instaura una vez que el paciente tiene un tratamiento adecuado para su patología intersticial de base. Dentro de ellas, tal y como ya se ha comentado anteriormente, la EPID asociada a conectivopatía es la más frecuente y resulta importante asociar un tratamiento inmunomodulador adecuado. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad es importante la evitación antigénica y si presenta patrón inflamatorio bien en el TAC o bien histológicamente también se debe asociar un inmunomodulador. En las idiopáticas, como la NINE, también habría que valorar un inmunomodulador. Si esta patología intersticial evoluciona desfavorablemente manifestando FPP a pesar del tratamiento inmunomodulador de base se considera que el tratamiento ha fracasado o que no es suficiente y es en este punto cuando se valora la terapia antifibrótica. Figura 6.

Por tanto, en la FPP no FPI la base del tratamiento sigue siendo la medicación antifibrótica, especialmente con nintedanib, por todo lo que se ha ido evaluando en los ensayos clínicos y tras su reciente aprobación por la FDA y por la EMA. Por otra parte, pirfenidona aún requiere mayor número de ensayos clínicos para fortalecer su recomendación en FPP. En concreto, existen dos ensayos clínicos que pretendían

evaluar la respuesta a pirfenidona de pacientes con EPID fibrótica no FPI, pero trabajaban con tamaños muestrales pequeños y no dieron el fruto que se esperaba.[37,38] En consecuencia, las guías clínicas actuales recomiendan más estudios sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la Pirfenidona en EPID no FPI que manifiestan FPP.[3]

En cuanto al otro fármaco antifibrótico, nintedanib, el estudio INBUILD[39] evalúa su eficacia clínica en pacientes con EPID fibrótica no FPI que cumplen los criterios actuales de EPFP según la nueva guía de práctica clínica aprobada por *ATS/ERS/JRS/ALAT*.[3] El INBUILD se trata de un ensayo de fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 52 semanas de duración. Con una "n" de 663 pacientes, este estudio separa a los pacientes en función de si tienen un patrón de NIU o no en la radiología y en este caso sí que se ha llegado a datos concluyentes de que nintedanib consigue ralentizar de manera estadísticamente significativa esa caída de la FVC, tanto en el INBUILD como en el análisis post hoc del INBUILD, que evalúa esa caída de la FVC en función del subtipo de EPID. Así, las guías nos recomiendan nintedanib para el tratamiento de la EPID fibrótica que presenta FPP a pesar del tratamiento de base, y constituye, de hecho, el único tratamiento actualmente aprobado con indicación para la EPFP. Se recomienda de igual manera seguir realizando más estudios sobre la eficacia, efectividad y seguridad de nintedanib en entidades específicas de EPID no FPI que manifiestan FPP.

Si a pesar del tratamiento antifibrótico el paciente sigue progresando ya existen ensayos clínicos con doble antifibrótico, siendo también de vital importancia volver a descartar otras causas potenciales como un neumomediastino, un neumotórax pequeño o hipertensión pulmonar, ya que son comorbilidades que pueden empeorar al paciente y que requieren la realización de una TACAR para descartar otras causas subyacentes.

Por último, resulta muy importante valorar la opción de trasplante pulmonar en estos casos y no demorar esta opción tratamiento en aquellos pacientes con EPID no FPI con mayor probabilidad de progresar rápido.

Criterios de derivación del paciente a un centro trasplantador:

- Patrón de NIU o de probable NIU.
- EPID secundaria a conectivopatía.
- Antecedentes familiares de FPP (mayor riesgo de fallecimiento precoz).
- Una situación basal con FVC menor del 80% o una DLCO por debajo del 40%.
- Progresión en 2 años definida por:
    - Caída relativa de la FVC ≥ 10%
    - Caída de la DLCO ≥ 15%
    - Combinación de empeoramiento clínico y/o radiológico sumado a una caída relativa de la FVC ≥ 5%

- Necesidad de oxigenoterapia, ya sea durante el ejercicio o en situación de reposo.

- EPID inflamatoria que progresa funcional o radiológicamente a pesar del tratamiento.

Criterios de inclusión del paciente en lista de espera de trasplante pulmonar:

- Progresión en 6 meses a pesar de tratamiento, definida por:

  - Caída absoluta de la FVC > 10%
  - Caída absoluta de la DLCO > 10%
  - Caída absoluta de la FVC > 5% sumada a un empeoramiento radiológico

- Desaturación por debajo del 88% o disminución > 50 metros en TM6M (test de la marcha de 6 minutos) en 6 meses.

- Hipertensión pulmonar por cateterismo o ECOTT (ecocardiograma transtorácico).

- Ingreso hospitalario por deterioro respiratorio, neumotórax o agudización de la EPID.[40]

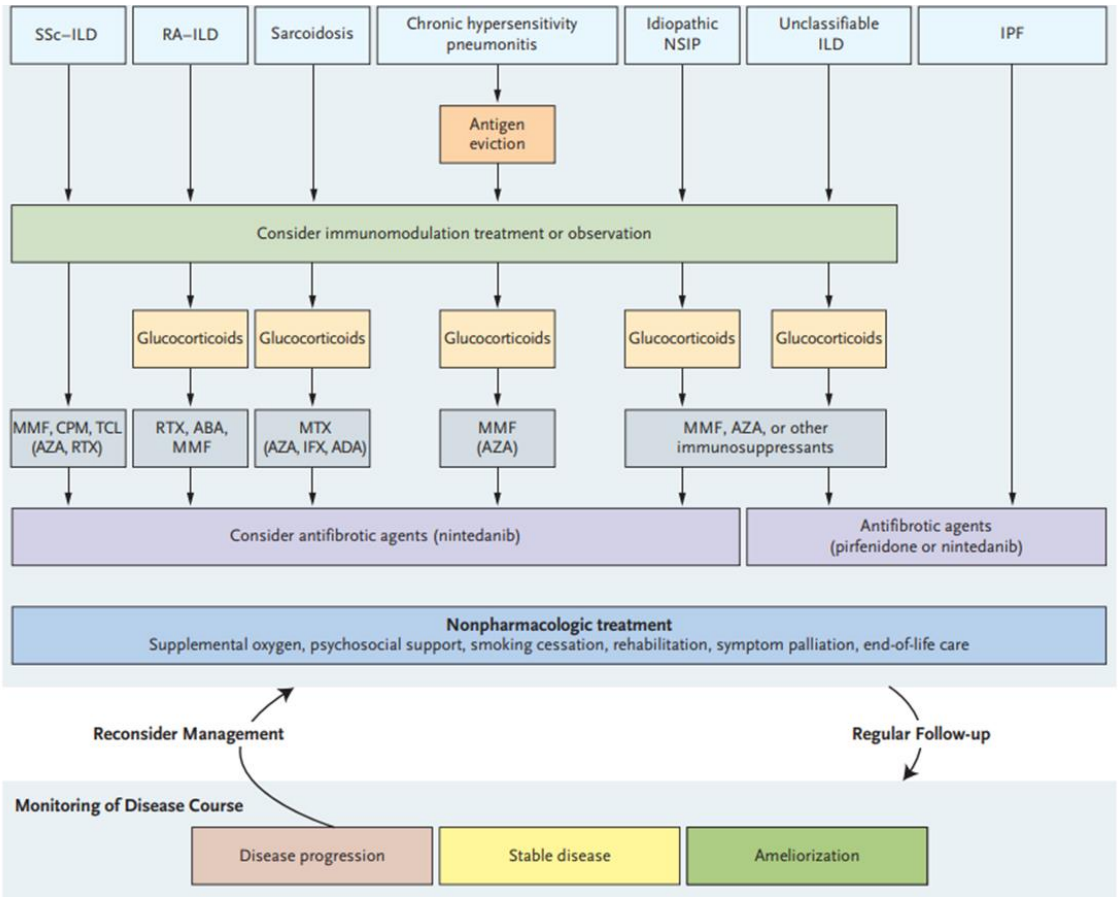

Figura 6. *Figura tomada de: "Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, editor. New England Journal of Medicine. 2020 Sep 3;383(10):958–68".*[41]

Terapia antifibrótica

Como se ha comentado anteriormente, la terapia antifibrótica constituye el pilar del tratamiento de la EPFP y de la FPI.

Los dos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la FPI (nintedanib y pirfenidona) actúan reduciendo la actividad de ciertas enzimas que participan en la formación del tejido fibrótico en los pulmones.

Nintedanib

Nintedanib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) α y β, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3. Se une de forma competitiva al sitio de unión del ATP bloqueando la señalización intracelular requerida para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, mecanismo por el cual se ralentiza el proceso fibrótico en las EPID.[44]

En varios estudios clínicos se ha observado que nintedanib consigue reducir la tasa de deterioro de la función pulmonar, definida por el declive de la FVC, en pacientes con FPI, especialmente en aquellos con FPI de grado leve a moderado. En estos pacientes se ha evidenciado que nintedanib puede mejorar los síntomas respiratorios y la calidad de vida. Sin embargo, en los casos de enfermedad avanzada aún existen incertidumbres acerca de su eficacia debido a la falta de datos. No se ha demostrado que nintedanib sea eficaz en la reducción de la mortalidad de manera significativa.

La posología recomendada de este medicamento es de 150 mg dos veces al día, aunque el manejo de ciertos efectos adversos, como la diarrea incapacitante, puede requerir en algunos casos una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día o una interrupción temporal del tratamiento. Los efectos adversos más comúnmente reportados con nintedanib incluyen diarrea (el más frecuente), náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de los valores de enzimas hepáticas y episodios de sangrado. Con menos frecuencia puede provocar hipertensión arterial e hipertensión pulmonar.[42]

Pirfenidona

Principio activo autorizado y aprobado en noviembre de 2011 para el tratamiento de FPI leve a moderada. Se trata de un fármaco no proteico que actúa inhibiendo o ralentizando el desarrollo de distintos tipos de fibrosis. Funciona como un agente antifibrótico al inhibir la actividad de ciertas citoquinas, moléculas inflamatorias que se cree que contribuyen a la formación de la fibrosis pulmonar. Aunque no se ha dilucidado completamente el mecanismo de acción de la pirfenidona, se ha demostrado que reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos. En estudios "in vitro" y en modelos animales de fibrosis pulmonar, se ha comprobado que la pirfenidona posee propiedades antifibróticas y antiinflamatorias. Por tanto, la pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y otras proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de

matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-ß) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Pirfenidona ha demostrado, en estudios clínicos, reducir la tasa de deterioro de la función pulmonar en pacientes con FPI, al tiempo que mejora los síntomas respiratorios y la calidad de vida.

En cuanto a la posología, la dosis diaria recomendada de pirfenidona en adultos es de tres cápsulas de 267 mg, tres veces al día junto con alimentos. Los efectos secundarios más comunes de este fármaco incluyen náuseas, rash cutáneo, dolor abdominal, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, fatiga y cefaleas.[43]

Es importante tener en cuenta que estos medicamentos, tanto nintedanib como pirfenidona no son una cura para la FPI y no revierten la fibrosis ya presente en los pulmones. Sin embargo, pueden ayudar a retrasar la progresión de la enfermedad, mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes.

Es importante que el tratamiento de la EPFP sea individualizado y se base en la gravedad de la enfermedad, la velocidad de progresión y las comorbilidades del paciente. Lo ideal es que un equipo multidisciplinar de profesionales de la salud, incluyendo neumólogos especializados en EPID, radiólogos torácicos, anatomopatólogos especializados en patología pulmonar y neumólogos especializados en trasplante pulmonar, trabajen juntos para brindar un manejo integral de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

- Las nuevas guías de práctica clínica aportan criterios definidos para establecer la progresión de las EPID fibróticas no FPI.
- En el marco de las EPID fibróticas no FPI, la EPID secundaria a conectivopatía es la más frecuente y la que tiene mejor pronóstico de todos los subgrupos que se han analizado.
- Una caída relativa de la CVF ≥ 10% identifica a aquellos pacientes que tienen un fenotipo FPI-like dentro de las EPID fibróticas con riesgo de progresión.
- Resulta muy importante el manejo individualizado de cada subtipo de EPID fibrótica no FPI.
- El tratamiento de la EPFP incluye un fármaco antifibrótico: nintedanib; pero no solo eso, sino que ha de ser un tratamiento holístico encaminado a descartar y a evitar todos los inductores potenciales de progresión de fibrosis (p.ej.: reflujo gastroesofágico).

- La terapia antifibrótica ha demostrado tener efecto sobre la progresión de la fibrosis, y su papel será cada vez más importante a medida que vayan saliendo a la luz nuevos ensayos clínicos con combinaciones terapéuticas que ya están en fase de reclutamiento de pacientes.

- Siempre hay que pensar en el trasplante pulmonar como una posible opción de tratamiento en pacientes con EPFP y ha de ser valorado especialmente en pacientes menores de 70 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guler SA, Corte TJ. Interstitial Lung Disease in 2020. Clinics in Chest Medicine. 2021 Jun 1;42(2):229–39.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002 Jan 15;165(2):277–304.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022 May 1;205(9):e18–47
4. Adegunsoye A, Ryerson CJ. Diagnostic Classification of Interstitial Lung Disease in Clinical Practice. Clinics in Chest Medicine. 2021 Jun 1;42(2):251–61.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018 Sep 1;198(5):e44–68.
6. Atienza-Mateo B, Remuzgo-Martínez S, Mora Cuesta VM, Iturbe-Fernández D, Fernández-Rozas S, Prieto-Peña D, et al. The Spectrum of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Data of a 3.6-Year Prospective Study from a Referral Center of Interstitial Lung Disease and Lung Transplantation †. Journal of Clinical Medicine. 2020 May 26;9(6):1606.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
8. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. European Respiratory Review. 2018 Dec 31;27(150):180076.
9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence,

prevalence, and survival, 2001–11. The Lancet Respiratory Medicine. 2014 Jul;2(7):566–72.
10. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. Expert Review of Respiratory Medicine. 2017 Apr 10;11(5):1–17.
11. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine. 2018 May 10;378(19):1811–23.
12. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2017;389(10082):1941-1952.
13. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Nature Reviews Disease Primers. 2017 Dec 21;3(1):17074.
14. Podolanczuk AJ, Wong AW, Saito S, Lasky JA, Ryerson CJ, Eickelberg O. Update in Interstitial Lung Disease 2020. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021 Jun 1;203(11):1343–52.
15. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural History of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Respiratory Medicine. 2015;109(6):661-670.
16. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. Advances in Therapy. 2020 Dec 14;38(2):854–67.
17. 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. 2013;49:343–353
18. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011; 365:1079-87.
19. King Jr TE. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. In: UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 18]. Available from: https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation?search=approach%20to%20the%20adult%20with%20interstitial%20lung%20disease%20clinical%20evaluation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2018 Apr;15(4):460
21. Miller R, Allen TC, Barrios RJ, Beasley MB, Burke L, Cagle PT, et al. Hypersensitivity Pneumonitis A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2018 Jan 1;142(1):120–6.
22. Sarkar M, Madabhavi I, Niranjan N, Dogra M. Auscultation of the respiratory system. Annals of Thoracic Medicine. 2015 Jul 1;10(3):158.
23. C.I. Silva, N.L. Muller, D.M. Hansell, K.S. Lee, A.G. Nicholson, A.U. Wells. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: Changes in pattern and distribution of disease over time. Radiology, 247 (2008), pp. 251-259. Availaible from: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2471070369 | MedlineS.L.
24. MacDonald, M.B. Rubens, D.M. Hansell, S.J. Copley, S.R. Desai, R.M. du Bois, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia:

Comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. Radiology, 221 (2001), pp. 600-605. Available from: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2213010158 | Medline

25. D.A. Lynch, W.D. Travis, N.L. Muller, J.R. Galvin, D.M. Hansell, P.A. Grenier, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. Radiology, 236 (2005), pp. 10-21. Available from: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2361031674 | Medline
26. T. Johkoh, N.L. Muller, T.V. Colby, K. Ichikado, H. Taniguchi, Y. Kondoh, et al.

    Nonspecific interstitial pneumonia: Correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. Radiology, 225 (2002), pp. 199-204. Available from: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2251011555 | Medline

27. Giménez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología [Internet]. 2013 Oct 1;14(4):97–105. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-patrones-radiologicos-enfermedad-pulmonar-intersticial-S1577356613000390
28. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby T v, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. The Lancet Respiratory Medicine. 2018 Feb 1;6(2):138–53.
29. Furcada J, Castro R, Precerutti J, Seehaus A, López J, Heras M, et al. CRIOBIOPSIA EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE ARGENTINA [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 16] p. 663–9. Available from: https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/n6/663.pdf
30. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby T v., Travis WD, et al. Idiopathic Interstitial Pneumonia: What Is the Effect of a Multidisciplinary Approach to Diagnosis? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2004 Oct 15;170(8):904–10.
31. Alegría J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. STATdx. [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://app.statdx.com/document/idiopathic-pulmonary-fibrosis/843647cd-5e23-49f9-95a2-8e4a0c4ee616 17.
32. Ternes TH. Nonspecific Interstitial Pneumonia [Internet]. STATdx. [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://app.statdx.com/document/nonspecific-interstitial-pneumonia/3fe1331d-97d2-4c25-b06e-483a0b8cb691?searchTerm=Nonspecific%20Interstitial%20Pneumonia&search T ype=documents&category=All
33. Molina M. Implicaciones de las nuevas guías de práctica clínica en fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar progresiva [Internet]. 2ª reunión de la Sociedad Española Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (SEMAIS). 2022. [Internet] Available from: https://shlivestream.es/2-reunion-semais/
34. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco I. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;3:CD002880.
35. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014; 370:2093-101

36. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. Arch Surg. 2011;146:1204–9.
37. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2019 Sep;8(2).
38. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Apr 5];9(5):476–86. Available from: https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30554-3.pdf
39. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jul 30];8(5):453–60. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30036-9/fulltext
40. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2021 Jul;40(11).
41. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, editor. New England Journal of Medicine. 2020 Sep 3;383(10):958–68
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Página 1 de 5 Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev ®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática [Internet]. 2015 Dec. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf
43. Galiano A. PIRFENIDONA EN VADEMECUM [Internet]. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina)., editor. www.iqb.es. 2016 [cited 2023 Apr 10]. Available from: https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p096.htm
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Nintedanib (Ofev®) en el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo [Internet]. 2022 Sep. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_07-2022-nintedanib.pdf