



**Sociedad  
Peruana  
de Neumología**

**MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DE:  
ENFERMEDADES INTERSTICIALES  
PULMONARES**

**COMITÉ CIENTIFICO DE ENFERMEDADES  
PULMONARES INTERSTICIALES**

**LIMA, PERÚ  
2024**

***[www.spneumologia.org.pe](http://www.spneumologia.org.pe)***



Boehringer  
Ingelheim





# SUN PHARMA

Llegando a la gente,  
tocando vidas



**Sociedad  
Peruana  
de Neumología**

**SOCIEDAD PERUANA DE NEUMOLOGÍA**  
**Comité Científico de Enfermedades Pulmonares Intersticiales**

**MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE:  
ENFERMERDADES INTERSTICIALES PULMONARES**



**Sociedad  
Peruana  
de Neumología**

Este Manual tiene derechos reservados por la Sociedad Peruana de Neumología y el Comité de Intersticiales.

# MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE: ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES

**Editores**

**María del Carmen Venero Cáceres**

*Médica Neumóloga, Coordinadora del Comité Multidisciplinario de Enfermedades Intersticiales del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y de la Clínica San Felipe, Lima, Perú.*

**Vicente Ángel Girón Atoche**

*Médico Neumólogo, Servicio de Neumología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y de la Clínica Internacional, Coordinador del Comité de Enfermedades Intersticiales-SPN. Lima, Perú.*

**Edwin Hernando Herrera Flores**

*Médico Neumólogo, Servicio de Neumología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y de la Clínica Internacional, Secretario de Acción Científica de la SPN. Lima, Perú.*

**Lima 2024**





## **CONSEJO DIRECTIVO 2023 - 2024**

<b><i>Presidente:</i></b>	<i>Dr. César Walter Herrera Vidal</i>
<b><i>Vice - presidente:</i></b>	<i>Dr. José Luis Cabrera Rivero</i>
<b><i>S. General:</i></b>	<i>Dr. Aldo Renato Casanova Mendoza</i>
<b><i>S. Economía:</i></b>	<i>Dr. Mario Arturo Omar Paredes Villafana</i>
<b><i>S. Prensa y Propaganda:</i></b>	<i>Dr. Edwin Hernando Herrera Flores</i>
<b><i>S. Acción Científica:</i></b>	<i>Dra. Yanet De Sosa Márquez</i>
<b><i>S. Biblioteca e Informática:</i></b>	<i>Dr. Fernando Giovanni Monge Espinoza</i>
<b><i>S. Actas:</i></b>	<i>Dra. Daniela Alexandra Salazar Martínez</i>
<b><i>S. Filiales:</i></b>	<i>Dra. Gisel Eliana Arroyo Sánchez</i>



## AUTORES

**Cárdenas Arana, Fernando Luis.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital María Auxiliadora. Lima.

**De Sosa Márquez, Yanet.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital San José del Callao. Secretaria de Prensa y Propaganda del Consejo Directivo 2023-2024 de la SPN. Lima.

**Faverio Mannucci, María Carmela.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital Central de la FAP. Docente universitario de la UCSUR. Lima.

**Girón Atoche, Vicente.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Clínica Internacional, Coordinador del Comité de Enfermedades Intersticiales-SPN. Lima.

**Huamán Quezada, Rubén.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital Almenara, Clínica Jockey Salud. Lima.

**Jauregui Figueroa, María del Rosario.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Docente UNFV. Lima.

**Liberato Salinas, Yuri.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital Belén de Trujillo.

**Milagros Ivette Maguiña Farroñay.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Clínica San Felipe. Lima.

**Ortega Monasterios, Fátima Josefina.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Clínica Ricardo Palma. Lima.

**Pérez Valencia, Marco.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Clínica San Pablo Sede Surco. Lima.

**Puente Huamancaja, Iris Modesta.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital María Auxiliadora. Lima.

**Rojas Navarro, Hyman Tom.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital II-E Lamas. San Martín.

**Santillán Sáenz, Susan.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima.

**Tokumoto Kishaba, Antonio.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Clínica Centenario. Past-President de la Sociedad Peruana de Neumología. Lima.

**Valer Ugarte, Dennis Italo.**

Médico Neumólogo, Servicio de Neumología, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Clínica Good Hope. Lima.

## **Agradecimientos**

*Los editores y autores agradecemos las invaluables sugerencias y comentarios de los Dres. Yanet De Sosa, Daniela Salazar, José Luis Cabrera y José Luis Olortegui, que permitieron obtener un documento pulcro y accesible para todos los especialistas.*

## Contenido

AUTORES .....	V
PRESENTACIÓN .....	IX
PREFACIO .....	XI
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA .....	1
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA .....	23
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD .....	35



## PRESENTACIÓN

La salud respiratoria es un pilar fundamental del bienestar humano. En este contexto, las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Pulmonares (EPID) se presentan como un grupo heterogéneo de enfermedades complejas, subdiagnosticadas y desafiantes tanto para pacientes como para profesionales de la salud. Esta afección se caracteriza por la inflamación del tejido pulmonar y formación de tejido cicatricial que reemplaza el tejido normal de manera difusa. Este daño puede comprometer seriamente la salud y calidad de vida de los afectados si no se identifica y maneja de manera oportuna y eficaz.

Este manual se presenta como un recurso práctico y actualizado para los profesionales de la salud con un enfoque integral para la evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las EPID. En un escenario en el que los avances científicos y tecnológicos este manual ofrece información clara y basada en evidencia, que ayude a optimizar las decisiones clínicas y la atención personalizada de cada uno de los pacientes afectados.

La publicación de este manual es el resultado de un esfuerzo colaborativo de expertos neumólogos en esta patología, buscando reflejar las mejores prácticas clínicas y los avances más recientes en el manejo de esta patología. Agradecemos enormemente el esfuerzo desinteresado, desplegado por los autores.

Invitamos a los lectores a utilizar esta manual como un recurso vivo, capaz de actualizarse al ritmo de los descubrimientos científicos y la experiencia acumulada en la práctica clínica.

**José Luis Cabrera Rivero**

*Vicepresidente de la Sociedad Peruana de Neumología*



## PREFACIO

Más de 200 desórdenes pueden provocar una Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), siendo la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) una de las formas de presentación más frecuente. Existe gran heterogeneidad en las cifras de incidencia, prevalencia y mortalidad por las EPID y FPI debido a múltiples factores: edad, género, etnicidad, región geográfica, diferencias metodológicas en estudios epidemiológicos y diversidad de criterios diagnósticos; todo lo cual dificulta el diagnóstico y manejo de esta entidad.

A nivel internacional existen diversas guías de manejo y revisiones sobre FPI. En el Perú no contamos con documentos de consenso actualizados para su abordaje estandarizado; por ello, el Comité Científico de Enfermedades Pulmonares Intersticiales de la Sociedad Peruana de Neumología elaboró el presente "Manual de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Pulmonares" que trata sobre las formas más frecuentes de presentación: Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), Fibrosis Pulmonar Progresiva (FPP) y Neumonitis por Hipersensibilidad (NH).

Ha sido una labor en equipo que hemos tomado con mucho agrado y responsabilidad. La metodología utilizada ha sido la revisión de la literatura actual por los miembros del comité; nuestro objetivo primario es brindar información actualizada para una adecuada evaluación diagnóstica y manejo integral. Consideramos que este manual puede servir de ayuda tanto al clínico general como al especialista en el abordaje de las EPID más frecuentes.

Agradecemos a todos los que hicieron que esta obra sea posible.

**Yanet De Sosa Márquez**

**Vicente Ángel Girón Atoche**



# **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**

*Editora*

*María del Carmen Venero Cáceres*

# FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

*Yanet De Sosa Márquez  
María del Rosario Jauregui Figueroa  
María Carmela Faverio Mannucci  
Hyman Tom Rojas Navarro*

## DEFINICIÓN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una neumonía intersticial fibrosante crónica de causa desconocida, con radiología e histología de neumonía intersticial usual (NIU), con empeoramiento progresivo de la función pulmonar y alta mortalidad.

Es una enfermedad crónica que afecta exclusivamente al pulmón, de causa desconocida. Su diagnóstico incluye una combinación de criterios clínicos, radiológicos y a veces histopatológicos. Presenta patrón radiológico y/o histopatológico de NIU en ausencia de etiología alternativa para este patrón. Es progresiva e irreversible, llevando a la muerte por insuficiencia respiratoria en un promedio de 2 a 5 años luego del diagnóstico en la mayoría de los casos, aunque no es fácil predecir la progresión individual de cada paciente.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las cifras globales de incidencia y prevalencia de FPI varían entre 0.9–13 y 3.3–45.1/100,000 respectivamente. Corea del Sur, Canadá y Estados Unidos son los más afectados. La mortalidad es variable, de 0.2 – 13.36/100,000 según el país estudiado. La mayoría de los países mostró un incremento de la incidencia de FPI con el tiempo en todo el mundo.

FPI se asocia a edad avanzada (>60 años) y sexo masculino; en cambio, más del 50% de neumonías idiopáticas no específicas y EPID secundarias a ETC afectan a mujeres  $\geq$  40-60 años.

En el Perú no existen estadísticas oficiales de FPI. La Oficina General de Tecnologías de Información del MINSA reportó que la EPID, como causa de muerte específica, subió del puesto 63 al 6 entre 1986-2015. En 2015, las muertes por EPID se concentraron en los mayores de 60 años (94.1% del total), siendo la 3ª causa más frecuente de muerte en ese grupo; 4ª en varones y 7ª en mujeres, con tasas de mortalidad de 21 y 19.2/100,000 respectivamente. La mortalidad por EPID ha incrementado de 6.5 en el 2000 a 21.7 en el 2021 (por 100, 000) según el Repositorio único Nacional de Información en Salud del MINSA, lo que supone el incremento de FPI. (Figura 1).

## FACTORES DE RIESGO

Se han descrito factores de riesgo ambientales, genéticos, inmunes y del envejecimiento; sin embargo, los mecanismos y la exacta interacción entre ellos es desconocida.

**Figura 1: Comparación de la Tasa de mortalidad de EPID, Perú entre años 2000-2021**



Fuente: Repositorio único nacional de información en Salud. MINSA.

## 1. FACTORES GENÉTICOS

La FPI es heredada de forma autosómica dominante con penetrancia reducida. Los factores genéticos contribuirían con el desarrollo y progresión de FPI. Varios genes se asocian a mayor riesgo. Estos tienen relación con procesos como modulación del factor de crecimiento TGF- $\beta$ , mantenimiento de telómeros, adhesión celular y mecanismos de defensa, entre otros. (Tabla 1)

**Tabla 1: Susceptibilidad Genética**

VARIANTES COMUNES	VARIANTES RARAS
Producción de Mucina: MUC5B, MUC2	Mantenimiento de telómero: TERT, TERC, TINF2, DKC1
Adhesión célula-célula: DSP, DPP9	Ribonucleasa: RTEL1, PARN, NAF1
Mantenimiento de telómero: TERT, OBFC1	Producción de surfactante: SFPTA1, SFPTA2, SFPTC, ABCA3
Respuesta inmune: TOLLIP, TLR3	Respuesta inmune: TOLLIP, TLR3
Regulación ciclo celular: KIF15, MAD1L1, CDKN1ATP53	Regulación ciclo celular: KIF15, MAD1L1, CDKN1A, TP53

Fuente: Adaptado de Am J Med Sci. 2019 May; 357(5): 379–383.

La variante genética más frecuentemente asociada al inicio y desarrollo de FPI es el polimorfismo rs35705950, presente en 35% de casos vs 11% en población general. Codifica el promotor del gen MUC5B, que codifica a la mucina-5b, glicoproteína importante en el aclaramiento mucociliar y la homeostasis inmune, aunque se desconoce el mecanismo exacto. Su presencia se asocia, por cada alelo, a un aumento del riesgo relativo de FPI de hasta 5 veces. Es el factor de riesgo más fuerte y validado para FPI familiar y esporádica. Los portadores del alelo mutante de MUC5B expuestos a desencadenantes ambientales presentan respuesta epitelial alterada de reparación frente a la injuria. Existe efecto sinérgico entre riesgo genético y estilo de vida. La combinación estilo de vida desfavorable y alto riesgo genético tiene el riesgo más alto de FPI: 32.7% (HR, 7.796; 95% CI, 5.482–11.086), comparado con la combinación estilo saludable y bajo riesgo genético.

## 2. FACTORES AMBIENTALES

Si bien la FPI por definición no tiene una causa subyacente, se ha demostrado asociación entre factores ambientales ocultos, extrínsecos e intrínsecos en el desarrollo y progresión de la FPI. Los factores ambientales generarían la injuria inicial y serían desencadenantes de las exacerbaciones agudas asociadas a FPI (EA-FPI). Los factores incluyen:

**2.1. MICROBIOTA PULMONAR ALTERADA:** bacterias, hongos, virus y bacteriófagos causarían injuria directa a las células epiteliales e indirecta por activación de la respuesta inmune post infección. Condiciones como micro aspiración recurrente de contenido intestinal, defectos inmunes o alteración de la arquitectura del parénquima alteran la microbiota.

**2.2. INFECCIONES VIRALES:** Hepatitis C, Adenovirus, Torque-Teno virus y herpes virus (Epstein Barr, citomegalovirus y virus asociado a Sarcoma de Kaposi) incrementan riesgo de FPI, EA-FPI y progresión de enfermedad. En 40-60% de pacientes FPI se encuentra virus Epstein Barr vs 0-4% en controles, con al menos un virus presente en la mayoría de los casos FPI.

**2.3. EXPOSICIONES OCUPACIONALES:** Uno de cada 4 casos de FPI se atribuye a la exposición a vapores, polvos (orgánicos, procedentes de la agricultura, de la madera, de metales como níquel, hierro y aluminio o sílica y asbesto), gases y humos.

**2.4. POLUCIÓN AMBIENTAL:** Exposiciones elevadas de O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> y PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> aumentan el riesgo de EA-FPI.

**2.5. HUMO DE CIGARRILLO:** Su efecto directo o de segunda mano está en relación a la dosis, mayor en fumadores habituales y con largo tiempo de consumo, se asocia a menor edad de presentación y menor supervivencia. El humo de cigarro estimula la sobre expresión de genes asociados con procesos vistos en FPI como la transición epitelio-mesenquimal (TEM), fenotipo similar a fibroblasto, acortamiento acelerado de telómeros, estrés del retículo endoplásmico y daño mecánico repetitivo. El efecto del cigarrillo electrónico sobre FPI no se conoce. Se ha asociado el vapeo a varias injurias pulmonares agudas y subagudas (neumonía lipóidea, síndrome de distress respiratorio agudo o hemorragia alveolar difusa) y se debe evitar su uso en pacientes con FPI.

## 3. ENVEJECIMIENTO

Es uno de los factores más importantes. Produce inestabilidad genómica, disfunción de telómeros y mitocondrias, alteraciones epigenéticas, senescencia celular, depleción de células madre y afecta a la inmunidad innata y adquirida. La senescencia lleva a menor replicación celular y regeneración de tejidos, libera citoquinas proinflamatorias con acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas y metaloproteinasas, ("fenotipo secretor relacionado con envejecimiento"), entre ellos TGF- $\beta$  e IL-6. Estos procesos, aunados al estrés oxidativo, daño del DNA y alteración de proteínas producen envejecimiento prematuro; todos asociados a FPI. Factores ambientales como el tabaco pueden inducir senescencia celular.

## 4. MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES

Diversas células, factores de crecimiento, citoquinas y procesos están involucrados en la génesis y desarrollo de FPI en intrincados procesos cuya explicación en detalle escapa a los objetivos de este manual. Entre los más importantes destacan: Factores de crecimiento TGF- $\beta$ , IGF-1, PDGF, CTGF, fibroblastos, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , adenosina, estrés oxidativo, disminución del metabolismo mitocondrial de lípidos, ADN mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, plasticidad celular alterada, hipoxia, glucosaminoglicanos de matriz extracelular, mecanismos reducidos de restauración de tejidos pulmonares, neumocitos II y su producción de surfactante, entre otros.

## 5. DESREGULACIÓN INMUNE

La comunicación entre fibroblastos, macrófagos y CD4 pueden exacerbar, suprimir o revertir fibrosis. Linfocitos T (LT), a través de citoquinas como IL-4, IL-13 o IFN- $\gamma$ , activan fibroblastos y macrófagos, pero esta activación tiene retroalimentación negativa que reduce fibrosis. En injuria pulmonar los monocitos circulantes son reclutados al pulmón y se diferencian en macrófagos. Estos son activados y simulan fibroblastos, reclutan y activan monocitos y neutrófilos, presentan antígenos a LTCD4 y modulan la respuesta de LT, al igual que los fibroblastos. Los fibroblastos estimulados proliferan y sintetizan colágeno, metaloproteinasas de la matriz e inhibidores tisulares de metaloproteinasas que construyen y remodelan la matriz extracelular y llevan a fibrosis. La relación Th1 a Th2 en el pulmón dicta el curso de la injuria, determinando si hay resolución o se encamina a la fibrosis. La diferenciación TH2, caracterizada por IL-13, IL-4, IL-17, tiene acción profibrótica. Los linfocitos B (LB), aumentados en FPI, tienen mayor diferenciación de antígenos, mayor proporción de plasmablastos y expresan menos marcadores de regulación. El factor estimulante de LB se encuentra elevado en FPI vs sanos y correlaciona con menor sobrevida.

## 6. COMORBILIDADES

Se ha asociado FPI a mayor frecuencia de varias comorbilidades, con impacto en sobrevida y fenotipo de FPI.<sup>12</sup> (Tabla 2). Los mecanismos son desconocidos.

**Tabla 2: Comorbilidades frecuentes en pacientes con FPI**

PULMONAR	EXTRAPULMONAR
Hipertensión pulmonar	Enfermedad coronaria
Enfisema	Ansiedad y depresión
Apnea obstructiva del sueño	Desacondicionamiento y sarcopenia
Cáncer pulmonar	Diabetes e hipotiroidismo
Tromboembolismo venoso	Reflujo gastro-esofágico
EPOC	Osteoporosis y fracturas óseas

Entre ellas destacan:

**6.1. REFLUJO GASTRO ESOFÁGICO:** Las microaspiraciones crónicas producidas por el reflujo se han propuesto como factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la FPI. Se ha descrito la presencia de reflujo hasta un 75% de pacientes con FPI. También se han descrito episodios de exacerbaciones coincidiendo con aspiraciones o microaspiraciones digestivas. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido establecer una relación causal con FPI.

El uso de terapia anti-reflujo es factor predictor independiente de mayor sobrevida, menor declinación de CVF y menos exacerbaciones. No hay consenso sobre su uso. Algunas guías lo recomiendan; pero el estudio CAPACITY/ASCEND no encontró diferencias significativas a las 52 semanas en la progresión de FPI entre usuarios y controles; y en estadios avanzados se asocia a mayor riesgo de infección.

**6.2. DIABETES:** su incidencia en FPI es 4 veces la de los controles (factor de riesgo independiente). La acumulación de productos finales de glicación en macrófagos alveolares contribuye a FPI. En ratones, la metformina atenúa la fibrosis, pero en humanos los resultados son contradictorios.

**6.3. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS):** La prevalencia de AOS en FPI es del 59 - 88%. No se puede precisar si AOS precede a FPI o al revés.

## 7. GENERO Y ETNICIDAD

FPI es más frecuente en varones; en mujeres es más frecuente la EPID asociada a ETC. Las causas se desconocen. Hormonas sexuales, herencia ligada a X, menor exposición al cigarrillo y factores ocupacionales explicarían estas diferencias. Las mujeres presentan enfermedad menos avanzada al momento del diagnóstico. La progresión y sobrevida son similares independiente del género, aunque las mujeres tienen menos acceso a trasplante. La raza negra presenta enfermedad más temprana vs hispanos y blancos (menor edad de primera hospitalización, trasplante pulmonar y muerte); y mayor número de hospitalizaciones.

## DIAGNÓSTICO

### 1. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

La tomografía de tórax (TC) de alta calidad es fundamental en el diagnóstico de FPI. Requiere cortes delgados (<2 mm) y reconstrucción espacial de alta resolución. Se debe tomar en inspiración completa (hasta capacidad pulmonar total). Una inadecuada inspiración aumenta la atenuación pulmonar y conlleva el riesgo de mala interpretación de hallazgos claves.

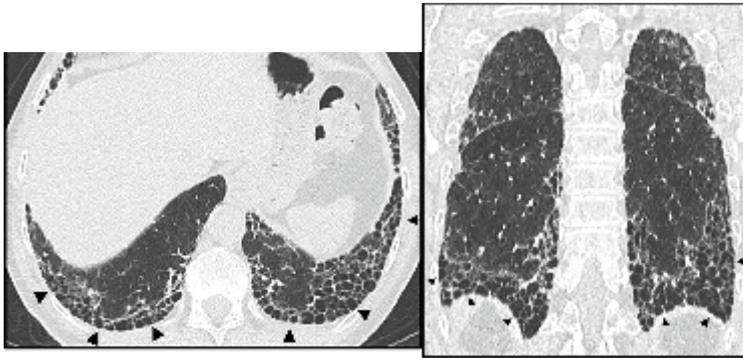
La TC en posición prona se indica especialmente si hay opacidades dependientes en TC en supino. La TC en espiración está indicada para identificar atrapamiento de aire, importante para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad o ETC.

La TC descrita con terminología estandarizada sirve para clasificar el caso en alguna de las categorías de la guía de la Sociedad Fleischner del 2018 o las guías conjuntas de ATS/ERS/JRS/ALAT del 2022 (Tabla 3): a) NIU, b) NIU probable, c) NIU indeterminada y d) diagnóstico alternativo. Aunque existen algunas pequeñas diferencias entre ambas guías en cuanto a nomenclatura (NIU en vez de NIU típica y diagnóstico alternativo en vez de no diagnóstico de FPI), ambas se usan para el diagnóstico y toma de decisiones.

El diagnóstico de FPI incluye los patrones NIU típico (Figura 2) o NIU probable. Si además no hay ninguna causa subyacente, con historia consistente con FPI, la TC es suficiente para definir el diagnóstico como FPI, evitando la necesidad de biopsia pulmonar. El patrón indeterminado para NIU se puede atribuir a otras enfermedades intersticiales fibrosantes y el patrón no NIU aleja el diagnóstico de FPI. El gold estándar de diagnóstico lo constituye la evaluación del caso por un Comité Multidisciplinario.

El patrón NIU, si bien característico, no es exclusivo de FPI y puede encontrarse en otras neumopatías intersticiales. El diagnóstico diferencial incluye: Neumonitis intersticial no específica (NINE) fibrótica, neumonitis por hipersensibilidad fibrótica, fibroelastosis pleuroparenquimal, enfermedades del colágeno (especialmente artritis reumatoidea), neumonía intersticial con características autoinmunes, asbestosis, sarcoidosis en estadio IV y las enfermedades por exposición y por fármacos. Hallazgos adicionales al patrón de NIU en la TC orientan a un diagnóstico alternativo de FPI. Los signos más frecuentes de NIU por ETC son: 1) signo del lóbulo anterosuperior: concentración de fibrosis en lóbulos antero-superiores y compromiso concomitante de lóbulo inferior 2) signo del panal de abeja exuberante: panal de abeja en >70% del pulmón fibrótico y 3) signo del borde recto: fibrosis aislada en bases pulmonares con fuerte demarcación en el plano cráneo-caudal, sin extensión hacia los márgenes laterales.

**Figura 2. Patrón NIU. Imágenes TC axial y coronal.**



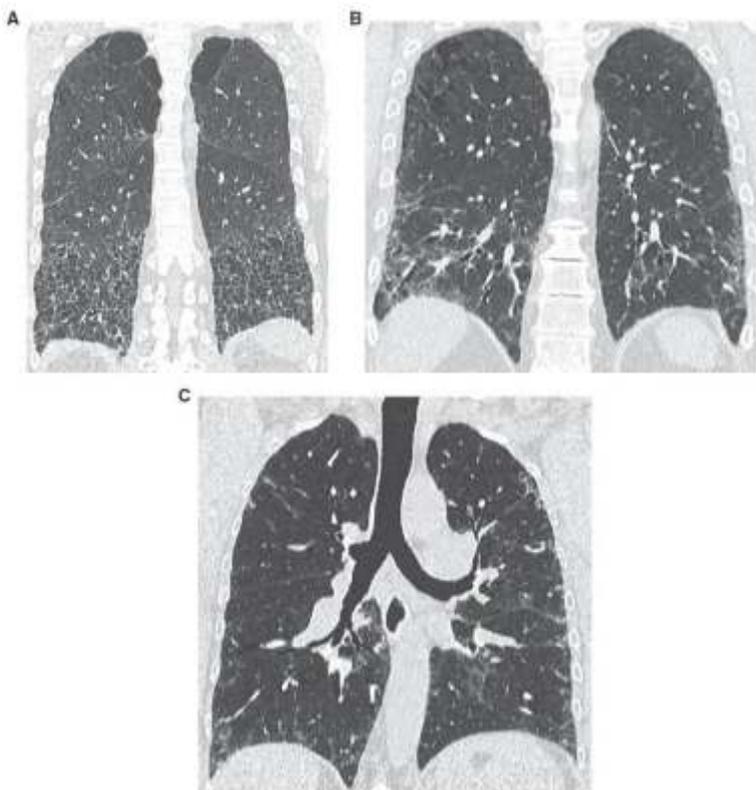
Fuente: Adaptado de Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18-e47, May 1, 2022

**Tabla 3: Patrones de TCAR en FPI según Guía ATS/ERS/JRS/ALAT 2022**

	Patrón TCAR			
	Patrón NIU	Patrón NIU probable	Indeterminado para NIU	Diagnóstico alternativo
Nivel de confianza para histología NIU	Confiable (>90%)	Provisional alta confiabilidad (70-89%)	Provisional baja confiabilidad (51-69%)	Baja a muy baja confiabilidad (<50%)
Distribución	Predominio subpleural y basal Frecuentemente heterogéneo (áreas de pulmón normal mezcladas con fibrosis) Ocasionalmente difuso Puede ser asimétrico	Predominio subpleural y basal Frecuentemente heterogéneo (áreas de pulmón normal mezcladas con reticulación y bronquiectasias / bronquiolectasias por tracción)	Difusa sin predominancia subpleural	Predominante peribroncovascular con preservación subpleural (considerar NSIP) Distribución perilinfática (considerar sarcoidosis) Superior o medio (considerar NH fibrótica, ETC, sarcoidosis)
Características TC	Panel de abeja con/sin bronquiectasias / bronquiolectasias por tracción. Engrosamiento irregular de septo interlobular Vidrio esmerilado leve, usualmente superpuesto a patrón reticular. Puede haber osificación pulmonar	Patrón reticular con bronquiectasias / bronquiolectasias por tracción Puede tener leve vidrio esmerilado leve Ausencia de preservación subpleural	TC de fibrosis que no sugiere etiología específica.	Hallazgos pulmonares: Quistes, Atenuación en mosaico, Predominio de vidrio esmerilado. Micro nódulos centribulbares profusos Nódulos. Consolidación Hallazgos mediastinales Placas pleurales Esófago dilatado

Fuente: Adaptado de Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18-e47, May 1, 2022

**Figura 3. Patrones de TCAR en FPI según Guía ATS/ERS/JRS/ALAT 2022:**  
Imágenes TC coronal de Patrón NIU (A), Patrón NIU Probable (B) y Patrón Indeterminado para NIU (C)



*Fuente: Adaptado de Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18-e47, May 1, 2022*

## 2. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

El diagnóstico de NIU basado en TC tiene una certeza del 80-95%, considerando el estudio anatómico-patológico como estándar de referencia. La biopsia se reserva para casos con patrón NIU indeterminado o diagnóstico alternativo, luego de evaluación por Comité Multidisciplinario. En caso de biopsia, el gold estándar es la biopsia quirúrgica. Se deben tomar muestras de al menos 2 a 3 lóbulos, debido a la gran variabilidad en la distribución y morfología de las anomalías; de al menos 2-3 cm a lo largo del margen pleural y de 1-2 cm de profundidad. La morbimortalidad por biopsias quirúrgicas en FPI es elevada, del 3-4%. La biopsia no debe ser realizada en pacientes de alto riesgo: requerimiento de oxígeno (>2 L/min), hipertensión pulmonar, progresores rápidos, CVF o DLCO severamente disminuidos, comorbilidades múltiples o fragilidad.

El patrón NIU en patología presenta lesiones en parches de fibrosis con cicatrización y panal de abeja alternando con zonas menos afectadas o tejido sano principalmente en parénquima subpleural y paraseptal.

La inflamación es mínima o ausente (infiltrados intersticiales de linfocitos y células plasmáticas asociado a hiperplasia de neumocitos II y epitelio bronquiolar). Hay focos subepiteliales difusos de fibroblastos y miofibroblastos en proliferación. Las Guías de ATS/ERS/ALAT 2022 (Tabla 4) definen los criterios diagnósticos histopatológicos:

**Tabla 4: Clasificación de los hallazgos histopatológicos de NIU**

Patrón NIU	Probable NIU	Indeterminado para NIU	Diagnósticos Alternativos
Fibrosis densa con distorsión arquitectural, de predominio subpleural o paraseptal	Alguna de las características de la columna 1	Fibrosis con o sin distorsión arquitectural con catos que indiquen enfermedad no NIU o NIU secundaria <sup>a</sup>	Características de otros tipos de Neumonía intersticial No usual
Afectación fibrótica heterogénea	Además de: ausencia de datos que indiquen un diagnóstico alternativo	Presencia de algún dato de la columna 1, junto a datos que indiquen un diagnóstico alternativo <sup>b</sup>	Datos histológicos de otras enfermedades: NH, LAM, HPCL
Presencia de focos fibroblásticos	O bien únicamente penalización		
Ausencia de datos que indiquen un diagnóstico alternativo			

NH: Neumonitis por Hipersensibilidad. LAM: Linfangioleiomiomatosis. HPCL: Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans.  
<sup>a</sup> Granulomas, membranas hialinas, lesiones centradas en la vía aérea, agregados inflamatorios sin fibrosis, inflamación pleural, neumonía organizada.  
<sup>b</sup> Denso infiltrado linfocitarios en zonas sin penalización, hiperplasia linfoide con centros germinales, distribución bronquiolocéntrica de las lesiones.

*Fuente: Adaptado de Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18-e47, May 1, 2022*

### 3. CRIOBIOPSIA

La criobiopsia transbronquial es un método en crecimiento para el diagnóstico de enfermedades intersticiales. Esta técnica se realiza con criosonda en la cual se congela la parte distal, de esta manera se realiza la crioadhesión del tejido. El consenso de expertos sugiere la criobiopsia como alternativa a la biopsia quirúrgica para realizar el diagnóstico histopatológico en pacientes con EPID indeterminado, que puede ayudar a los Comités Multidisciplinarios para realizar diagnóstico que concuerde con biopsia quirúrgica.

El rendimiento diagnóstico de la criobiopsia, definido por el número de procedimientos que llegaron al diagnóstico entre el total de procedimiento realizados, puede llegar a 80% (95% intervalo de confianza [IC], 76–83%) En los estudios revisados no se ha encontrado diferencia significativa entre tamaño de criosonda usada.

En estudios, se evidenció que el número de muestras tomadas aumentan el rendimiento diagnósticas, si estas son 3 o más. En el estudio COLDICE, la concordancia diagnóstica de la criobiopsia con la biopsia quirúrgica aumentó con el número de criobiopsias tomadas (OR, 1.8; 95% CI, 1.08–3.01; P = 0.03)

Como complicaciones se reportaron neumotórax, sangrado, así como exacerbación aguda, falla ventilatoria, infección, muerte siendo estas muy raras.

Se consideran contraindicaciones relativas para realizar la criobiopsia: compromiso severo de la función pulmonar (FVC menor 50%, DCLC menor 35%), hipertensión pulmonar moderada o severa, trastornos de coagulación, hipoxemia (PaO2 menor 55-60 mm Hg).

La criobiopsia transbronquial puede considerarse como procedimiento alternativo para en centros con experiencia, teniendo en cuenta las contraindicaciones relativas. Se necesita estandarización del procedimiento para que haya estudios comparativos.

#### 4. TEST CLASIFICADOR GENÓMICO

Para algunos pacientes con FPI puede ser suficiente para el diagnóstico una tomografía de tórax de alta resolución con patrón de neumonía intersticial usual. Sin embargo, hay pacientes que deben llegar a la biopsia por cirugía para obtener diagnóstico histopatológico.

A continuación, se describe un nuevo instrumento diagnóstico, a partir de algoritmos de aprendizaje automatizado se ha desarrollado un clasificador genómico, el cual puede ser usado en biopsia quirúrgica de pulmón o biopsia transbronquial con fórceps. Del tejido pulmonar obtenido se realiza una secuenciación del transcriptoma completo de RNA y luego un análisis genético. El clasificador Envisia puede distinguir un patrón histopatológico NIU de no-NIU lo que permite ayudar a clínicos y Comités Multidisciplinarios a realizar diagnósticos de FPI.

En un estudio sistemático de 4 estudios de total de 200 pacientes, concluyó que el clasificador genómico puede diferenciar patrón UIP de no-UIP con sensibilidad de 68% (95% CI, 55–73%) y especificidad del 92% (95% CI, 81–95%)

En un estudio retrospectivo de 237 pacientes con biopsia realizadas mediante cirugía transbronquial, se encontró 86% (95% CI 78–92) de concordancia entre diagnóstico con clasificador genómico y la histopatología. En otro estudio, en cual comparan la concordancia de diagnóstico entre dos equipos multidisciplinarios usando clasificador genómico. La concordancia del diagnóstico del primer equipo multidisciplinario con el clasificador genómico fue de 88% (95% CI 67–97%) ( $\kappa=0.75$ , 95% CI 0.48–1.00), del segundo equipo multidisciplinario 92% (95% CI 0.72–0.99) ( $\kappa=0.83$ , 95% CI 0.62–1.00)

Los expertos no realizan una recomendación ni a favor ni en contra de utilizar el test clasificador genómico con el propósito de diagnosticar NIU en pacientes EPI indeterminada. Se necesitan mayores estudios de sensibilidad y especificidad.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

#### 1. ANTIFIBRÓTICOS:

Los fármacos antifibróticos: Pirfenidona y Nintedanib, han demostrado frenar significativamente el deterioro de la CVF a los 12 meses a través de ensayos clínicos y metaanálisis, y obtuvieron la indicación para esta enfermedad.

Pueden ayudar a hacer más lento el empeoramiento de la fibrosis pulmonar y prevenir una crisis cuando los síntomas empeoran repentinamente:

**1.1.- NINTEDANIB:** Es un potente inhibidor de la tirosina-cinasa que reduce la síntesis de mediadores profibróticos como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el derivado de plaquetas (PDGF) y el vascular endotelial (VEGF).

Su presentación es en cápsulas de 100 y 150 mg. La dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día, administradas con alimentos, con un intervalo aproximado de 12 horas. En pacientes que no toleren esta dosis, se reducirá a 100mg dos veces al día o se interrumpirá el tratamiento.

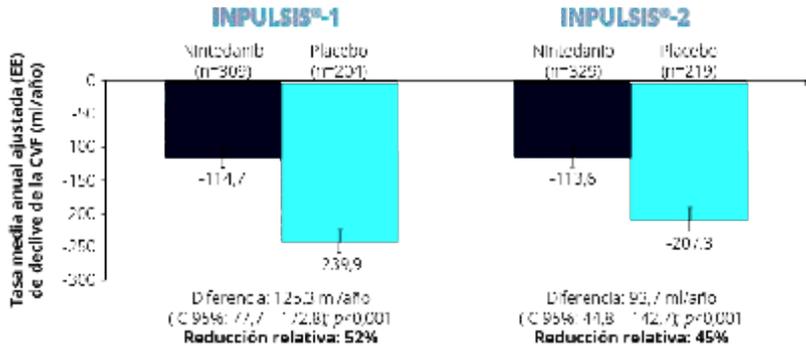
Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas, dolor abdominal y elevación de las enzimas hepáticas; también son frecuentes los vómitos, disminución del apetito y pérdida de peso.

Está contraindicado en gestantes, en casos de alergia al nintedanib, maní o soja

Interacciones de Nintedanib:

- Niveles plasmáticos aumentados con: inhibidores potentes de la gp-P (Ej. ketoconazol, eritromicina o ciclosporina).
- Niveles plasmáticos disminuidos con: inductores potentes de la gp-P (Ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan).

Figura 4: Tasa de declive de la CVF (ml/año) a la semana 52 en los ensayos INPULSIS®



Fuente: Adaptado de Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071-82.

**1.2.- PIRFENIDONA:** Inhibe la producción de colágeno y factores de crecimiento profibróticos como el factor de crecimiento transformador-beta (TGF-beta) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Hay dos presentaciones comercializadas de pirfenidona, comprimidos de 267 mg y de 801 mg. Se inicia el tratamiento con 3 comprimidos al día de 267 mg (1 comprimido cada 8 horas) con agua y alimentos, incrementando la dosis semanalmente hasta conseguir la dosificación habitual de 3 comprimidos de 267 mg cada 8 horas o 1 comprimido de 801 mg cada 8 horas (dosis total de 2403 mg diarios). Si no es tolerada por el paciente se puede disminuir a 1-2 comprimidos de 267 mg dos o tres veces al día.

Puede presentar los siguientes efectos adversos: Infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias; pérdida de peso, disminución del apetito; insomnio; cefalea, mareo, somnolencia, disgeusia, letargo; sofocos; disnea, tos; dispepsia, náuseas, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia; aumento de TGO, TGP y de GGT; erupción, reacción por fotosensibilidad, prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica; artralgia, mialgia; cansancio, astenia, dolor torácico no cardíaco; quemaduras solares.

Está contraindicada en Hipersensibilidad; antecedentes de angioedema con pirfenidona; uso concomitante de fluvoxamina; insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal; insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Evitar con: zumo de pomelo.

Contraindicado con: fluvoxamina

Interacciones de Pirfenidona

- Concentración plasmática aumentada por: inhibidores potentes y selectivos (como enoxacina) y moderados del CYP1A2 (como ciprofloxacino, amiodarona o propafenona) se debe reducir la dosis de pirfenidona y monitorizar al paciente. Precaución con: fluconazol, cloranfenicol, fluoxetina, paroxetina.
- Concentraciones plasmáticas disminuidas por: inductores potentes (como el tabaco), y moderados de CYP1A2 (como omeprazol). Así como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como rifampicina).

Previo al inicio de los anti fibróticos se recomienda tener un perfil basal hepático, renal y de coagulación

Estudios a pequeña escala y otros informes han demostrado que cambiar a un segundo anti fibrótico después de detener el primero por intolerancia del paciente es factible, lo que resulta en una disminución lenta de la función pulmonar y mejora la supervivencia en comparación. Con aquellos que no lo recibieron.

## **FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA E HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)**

La prevalencia real de HP en pacientes con FPI es difícil de establecer, ya que su estimación varía en función de los métodos de medición. Por ejemplo, Nadrous et al. determinaron una prevalencia del 84% mediante ecocardiografía transtorácica, mientras que en otros estudios se estableció una prevalencia que oscilaba entre el 29% y 46% mediante la técnica de cateterización cardíaca derecha.

La prevalencia de la HP también depende del grado de progresión de la FPI. Su frecuencia aumenta en un 30-50% en estadios avanzados. Así como de la posible presencia de otras comorbilidades como la apnea obstructiva del sueño, la disfunción diastólica cardíaca o la tromboembolia pulmonar.

Por lo general, se sospecha de HP en los pacientes con FPI que parecen tener valores de DLCO significativamente menores en reposo, disminución rápida de la oxigenación arterial durante el ejercicio y, a veces, especialmente en etapas avanzadas, evidencia de agrandamiento de la arteria pulmonar y/o hipertrofia ventricular derecha.

La presencia de HP en pacientes con FPI no solo reduce la supervivencia sino también calidad de vida.

### **1. TRATAMIENTO DE HP**

**1.1. SILDENAFILO:** Actualmente, no hay tratamientos aprobados para la HP en FPI. Se realizó un estudio con sildenafil, molécula aprobada para el tratamiento de la HP, con eficacia demostrada en HP primaria y asociada a enfermedades del tejido conjuntivo, en pacientes con FPI en un estadio avanzado. Pese a no alcanzar el objetivo principal, que era la mejora del 20% en 6MWD, el tratamiento con sildenafil se asoció a una mejora significativa en la DL<sub>co</sub>, la calidad de vida y la disnea.

En base a estos resultados, se estudió la posibilidad de un tratamiento combinado de nintedanib y sildenafil en pacientes con FPI en estadio avanzado, parte de los cuales presentaban signos de HP en el estudio INSTAGE.

La variable principal de este estudio, relacionada con la calidad de vida, no obtuvo un resultado significativo para el uso combinado de nintedanib y sildenafil, aunque sí una diferencia numérica.

Sin embargo, los resultados relacionados con la reducción de la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) en esta población tanto con el tratamiento en monoterapia como combinado fueron consistentes con los resultados del estudio INPULSIS.

Collard y colaboradores en la Universidad de California estudiaron a pacientes con FPI y HP documentada en un ensayo de etiqueta abierta con sildenafil. La prueba de caminata de los 6 minutos (C6m) se aplicó antes y después de los 3 meses de terapia con sildenafil. El estudio analizó a catorce pacientes; 11 terminaron ambas pruebas de la caminata. La mejora promedio en distancia fue de 49 metros (intervalo de confianza del 90%, 17.5 a 84.0 m). Cuando los 14 pacientes se dividieron en dos grupos: de "respondedores" (ejemplo, igual o mayor a un 20% en la C6m) o de "no respondedores" (ejemplo, menor a un 20% o incapaz de terminar), el 57% fue clasificado como respondedores.

El *Sildenafil Trial of Exercise Performance in IPF* (STEP-IPF) fue una investigación a doble ciego, controlada con placebo, con 180 enfermos con FPI en estadio avanzado; en el estudio, el tratamiento con sildenafil se asoció con mejoras significativas de la disnea y la calidad de vida; sin embargo, la terapia no mejoró el criterio principal de valoración, es decir la mejoría del 20%, como mínimo, en la distancia de caminata en 6 minutos (DC6M): 10% en comparación con 7% en el grupo placebo ( $p = 0.39$ ).

**1.2.- TREPROSTINIL INHALADO:** En el ensayo INCREASE, los pacientes tratados con treprostínil inhalado tuvieron mejoras significativas en la capacidad de ejercicio, como lo demuestran los cambios en el test de caminata de 6 minutos. El tratamiento con treprostínil inhalado también se asoció con un menor riesgo de empeoramiento clínico que el de los pacientes que recibieron placebo, así como con reducciones en los niveles de NT-proBNP y menos exacerbaciones de la enfermedad pulmonar subyacente, durante el período de tratamiento de 16 semanas. El perfil de seguridad del treprostínil inhalado observado en esta población de pacientes vulnerables fue similar al informado en estudios anteriores. Los eventos adversos informados con más frecuencia fueron tos, dolor de cabeza, disnea, mareos, náuseas, fatiga y diarrea. El uso de treprostínil inhalado no se asoció con ninguna disminución de la función pulmonar.

Los pacientes con HP del grupo 3 suelen ser tratados con vasodilatadores pulmonares sistémicos, que actualmente están aprobados sólo para el tratamiento HP del grupo 1. Sin embargo, existe la preocupación de que dichos agentes puedan empeorar la compatibilidad entre ventilación y perfusión en pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 3. Los agentes inhalados tienen la ventaja de redirigir preferentemente el flujo sanguíneo a las unidades pulmonares mejor ventiladas, reduciendo así el riesgo de desajuste entre ventilación y perfusión. De hecho, un estudio retrospectivo de treprostínil inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 3 mostró que dichos pacientes tuvieron mejoras en la clase funcional y en la distancia recorrida de 6 minutos sin ningún efecto adverso sobre la saturación periférica de oxígeno. De manera similar, en el ensayo actual, no encontramos evidencia de un empeoramiento de la oxigenación, lo que disipa aún más las preocupaciones sobre el desajuste entre ventilación y perfusión.

Este estudio demostró que, entre los pacientes con HP debido a enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con treprostínil inhalado mejoró la capacidad de ejercicio, como lo demuestra la mejora en la distancia de caminata de 6 minutos hasta el final del período de tratamiento de 16 semanas. Además, el tratamiento con treprostínil inhalado se asoció con un menor riesgo de empeoramiento clínico que el placebo, una reducción en los niveles de NT-proBNP y menos exacerbaciones de la enfermedad pulmonar subyacente, durante el

período de tratamiento de 16 semanas. El perfil de seguridad del treprostinil inhalado observado en esta población de pacientes vulnerables fue similar al informado en estudios anteriores. Los eventos adversos informados con más frecuencia fueron tos, dolor de cabeza, disnea, mareos, náuseas, fatiga y diarrea. El uso de treprostinil inhalado no se asoció con ninguna disminución de la función pulmonar.

El treprostinil es un análogo de las prostaciclina con acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria; actualmente se comercializa para uso intravenoso y subcutáneo, en comprimidos de liberación prolongada y en solución para inhalación. La solución para inyección es estable a temperatura ambiente; el treprostinil por vía oral se utiliza en dosis de 0.125, 0.25, 1 y 2.5 mg, dos veces por día. La dosis recomendada por vía inhalatoria es de 18 µg, cuatro veces por día.

## **TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**

### **1. OXIGENOTERAPIA**

**1.1. OXIGENO DOMICILIARIO CONTINUO:** Las nuevas guías para oxigenoterapia dan recomendaciones específicas para pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Las recomendaciones de oxígeno domiciliario continuo para pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática y otras Enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas están indicadas con PaO<sub>2</sub> en reposo < 55 mm Hg o saturación de oxígeno ≤ 88% o < 60 mm Hg acompañado de edema, hematocrito ≥ 55 o Hipertensión pulmonar o una saturación de oxígeno ≤ 89% en reposo por al menos 15 horas/día.

En la hipoxemia nocturna incluso en ausencia de SAOS es común en pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial y varios estudios lo relacionan con peores resultados. La hipoxemia nocturna se puede definir como saturación de oxígeno < 88% durante > 30 % del tiempo del sueño, así como en otras enfermedades respiratorias crónicas. Se han observado beneficios de uso de oxígeno nocturno en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial con trastornos del sueño a predominio de hipopnea, aunque requiere mayor investigación.

**1.2. OXÍGENO AMBULATORIO:** El estudio AmbOx evaluó el impacto de oxígeno ambulatorio utilizado durante las actividades diaria con la escala HRQL en un ensayo aleatorizado de 2 semanas en 84 pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial con hipoxemia de esfuerzo aislada, el cual se definió como satO<sub>2</sub> ≤ 88% durante la caminata de 6 minutos, el cual concluye que el oxígeno ambulatorio está asociado a una mejora de HRQL y que podría ser una intervención eficaz en este grupo de paciente.

Se esperan resultados de estudio aleatorizado placebo controlada PFOX (Pulmonary Fibrosis Ambulatory Oxygen Trial), cuyo objetivo es comparar la eficacia clínica y la rentabilidad del oxígeno ambulatorio versus aire ambiente en personas con enfermedad pulmonar intersticial fibrótica con desaturación al esfuerzo.

La guía de ATS 2020 recomiendan prescripción de oxígeno ambulatorio en adultos con enfermedad pulmonar intersticial que tengan hipoxemia grave al esfuerzo.

### **2. TERAPIA RESPIRATORIA**

La terapia respiratoria es efectiva en reducir síntomas, aumenta la capacidad al ejercicio y mejora la calidad de vida en personas con enfermedad pulmonar intersticial.

En una revisión de Cochrane donde se incluyó 8 estudios controlados aleatorizados en la cual la comparación de rehabilitación pulmonar con atención habitual informó sobre mejoras en test de caminata de 6 minutos (media de 37 m, 95% CI 26–48 m) y disnea (tamaño de efecto 0,41; IC del 95%.0,74 a 0,09).

Se recomienda referir a terapia respiratoria en estadio temprano de la enfermedad.

La guía de rehabilitación pulmonar de Australia y Nueva Zelanda, recomienda realizar esta terapia en centro donde se pueda administrar oxígeno para mejorar tolerancia y desaturación inducida por el ejercicio.

Se sugiere repetir la terapia respiratoria si la capacidad funcional o los síntomas empeoraran.

El entrenamiento con ejercicios es el componente principal de terapia respiratoria, incluido el entrenamiento de resistencia (caminar o bicicleta) y el entrenamiento de fuerza. Y otros programas pueden incluir asesoramiento nutricional, manejo de stress, terapia ocupacional, fisioterapia y educación sobre el papel y beneficios esperados de terapia respiratoria.

### **3. MEDIDAS GENERALES DE AUTOCUIDADO DEL PACIENTE**

Si bien puede faltar evidencia sobre el impacto de medidas generales en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, tienen implicancias más allá de FPI, como mantener buena nutrición, dejar de fumar. Incluyen también medidas generales como el manejo de comorbilidades como depresión, ansiedad. El tratamiento involucra muchos profesionales de la salud que participan en el manejo de comorbilidades. Los pacientes identifican este manejo multidisciplinario como alta prioridad.

### **4. VACUNACIÓN**

Datos específicos sobre la eficacia de la vacunación en FPI son limitados, pero se puede extrapolar a las otras enfermedades respiratorias crónicas. Se recomienda la vacunación anual de influenza para todos los adultos con FPI, así como la vacuna de Neumococo.

### **5. TRASPLANTE PULMONAR**

Actualmente la FPI es la indicación más común de trasplante pulmonar. La derivación para trasplante de pulmón en los pacientes con FPI debe realizarse en etapas tempranas de la enfermedad, ya que pueden tener un tiempo de espera prolongado por la reducida disponibilidad de donantes adecuados, cuya mortalidad en la lista de espera de trasplante de pulmón es mayor para la FPI que para otros diagnósticos, así como abordar cualquier problema que pudiera impedir o retrasar el trasplante (por ejm. Falta de fuerza muscular, obesidad, consumo de sustancias). En un consenso reciente para selección de candidatos para trasplante pulmonar recomiendan la derivación de candidatos apropiados con FPI en el momento del diagnóstico, independiente de la gravedad de su enfermedad. Esta recomendación refleja la heterogeneidad fenotípica de FPI, la cual dificulta predecir el curso de la enfermedad y el mal pronóstico de estos pacientes.

Las indicaciones para la lista activa de trasplante pulmonar son individualizadas, pero reflejan trayectoria de enfermedad, pronóstico anticipado, desarrollo de Hipertensión Pulmonar y duración prevista de la lista de espera de una persona, y una consideración para la inclusión en la lista de espera es la inmunosensibilización a antígenos leucocitarios humanos (HLA) común en mujeres multiparas.

Las posibles contraindicaciones no deben impedir la discusión o derivación a un centro de trasplante. La edad > 65 años ya no es contraindicación absoluta. Existen otros factores como la reserva fisiológica del paciente, así como la presencia de comorbilidades con daño de órganos terminales que influyen en la decisión de incluir en lista de espera para trasplante de pulmón.

Los resultados después del trasplante pulmonar en receptores con FPI no son ideales con una mediana de supervivencia de 4,5 años inferior a la fibrosis quística y EPOC (7,8 y 5,4 años respectivamente). Aunque en Australia sugieren una mediana de supervivencia de 6 años. Pero los trasplantes bilaterales se asocian con mejores resultados a largo plazo.

Con respecto al uso de anti fibróticos se sugiere continuar su uso antes del trasplante por que disminuye riesgo de progresión, exacerbación y muerte antes del trasplante, aunque existe un riesgo bajo de dehiscencia bronquial. En una pequeña cohorte japonesa (n=25), los pacientes en espera de trasplante pulmonar y que estaban tomando pirfenidona tuvieron menor deterioro de la función pulmonar y una mejor condición clínica en el momento del trasplante, así como no hubo aumento en complicaciones post operatorias en el grupo de pirfenidona, aunque no tuvo suficiente valor estadístico para detectar diferencias. En un estudio publicado en 9 centros de trasplantes en Estados Unidos, hubo eventos de complicaciones dehiscencia anastomóticas 11 (5.2%) y dehiscencia esternal 12 (5.7%) ocurre en paciente con FPI quienes descontinuaron anti fibrótico.

Por lo tanto, la decisión de continuar con un anti fibrótico después entrar lista de trasplante pulmonar debe ser individualizada, teniendo en cuenta la preferencia de los centros de trasplante y el tiempo en espera en la lista de trasplante. Por ejemplo, un paciente en lista de urgencias con tiempo previsto de semanas probablemente tenga muy poco que ganar con anti fibrótico, a diferencia de una persona con parámetros desfavorables y un tiempo de espera de muchos meses puede mayor ventaja.

Pacientes con telómeros corto y con fibrosis pulmonar son con frecuencia más jóvenes, y padecen un curso más agresivo de la enfermedad, por lo que el 25% de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial tienen telómeros cortos.

Un estudio cohorte reciente observó un incremento del riesgo de dehiscencia bronquial en pacientes con trasplante pulmonar con telómero corto y enfermedad pulmonar intersticial.

## **6. SOPORTE PSICOSOCIAL Y FAMILIAR**

El impacto que genera la FPI es importante en el paciente y en sus familiares ya que no solo son los síntomas que el paciente presenta a la largo de la enfermedad si no también la carga emocional que trae a los familiares. Al progreso de la enfermedad cambias los roles anteriores con la pérdida de la independencia lo que conlleva a fuerte estrés emocional pudiendo llevar a ansiedad y depresión por lo que se debería dar apoyo de psicoterapia.

Es importante vigilar signos de ansiedad y depresión en los pacientes con FPI especialmente en los que van progresando la enfermedad y se puede utilizar la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) para la detección y seguimiento y que al obtener una puntuación alta debe ser evaluado por Psiquiatra o Psicólogo para su evaluación y tratamiento.

## REFERENCIAS

- Aaron, Waxman, et al. Treprostinil inhalado en la hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar intersticial. *N Engl J Med* 2021; 384: 325 – 334.
- Agarwal M, Waxman AB. Treprostinil inhalado en la hipertensión pulmonar del grupo 3. *J Trasplante de corazón y pulmón* 2015;34: Suppl: S343-S343. abstracto.
- Alder JK, Sutton RM, Iasella CJ, Nourai M, Koshy R, Hannan SJ, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis enriches for individuals with telomere-mediated disease. *J Heart Lung Transplant.*2022;41(5):654–63.
- Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, McNamara RJ, Spencer LM, Jenkins SC, et al. Australian and New Zealand pulmonary rehabilitation guidelines. *Respirology.* 2017; 22:800–19.
- Aragaki-Nakahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, Benzaquen S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 2017;131: 65–69.
- Asociación Latinoamericana de Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. 2014. <https://alatorax.org/es/descargar/adjunto/35-dqmeoe-guia-fpi-alat2014.pdf>
- Astor TL, Goldberg HJ, Snyder LD, Courtwright A, Hachem R, Pena T, et al. Anti-fibrotic therapy and lung transplant outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.*2023;17: 17534666231165912.
- Barros, A. Oldham, J. Noth, I. Genetics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Med Sci.* 2019 May; 357(5): 379–383.
- Bennett D, Fossi A, Bargagli E, Refini RM, Pieroni M, Luzzi L, et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single-centre experience. *Lung.* 2015;193(5):677–81.
- Brixey AG, Oh AS, Alsamarraie A, Chung JH. Pictorial Review of Fibrotic Interstitial Lung Disease on High-Resolution CTScan and Updated Classification. *CHEST* 2024; 165(4):908-923.
- Burnett K, Glaspole I, Holland AE. Understanding the patient's experience of care in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2018; 24(3):270–7.
- Canora A, Nicoletta C, Ghinassi G, Bruzzese D, Rea G, Capaccio A, et al. First description of the hyperpnea-hypopnea periodic breathing in patients with interstitial lung disease-obstructive sleep apnea: treatment implications in a real-life setting. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):4712.
- Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult lung transplantation report—2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(10):1060–72.
- Choi B, Messika J, Courtwright A, Mornex JF, Hirschi S, Roux A, et al. Airway complications in lung transplant recipients with telomere-related interstitial lung disease. *Clin Transplant.* 2022;36(3): e14552.

- Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Grainge C, Corte T, Williamson JP, Vallely MP, Lai S, Mulyadi E, Torzillo PJ, Phillips MJ, Lau EMT, Raghu G, Troy LK. Cryobiopsy for Identification of Usual Interstitial Pneumonia and Other Interstitial Lung Disease Features. Further Lessons from COLDICE, a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 May 15;203(10):1306-1313. doi: 10.1164/rccm.202009-3688OC. PMID: 33285079.
- Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost mejora el intercambio de gases y la tolerancia al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Respiración* 2010;79: 377-382.
- Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2: CD006322.
- Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2: CD006322.
- Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610–9.
- Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Prueba de caminata de seis minutos en fibrosis pulmonar idiopática: validación de la prueba y diferencia mínima clínicamente importante. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1231-1237.
- Faria-Urbina M, Oliveira RKF, Agarwal M, Waxman AB. Treprostinil inhalado en la hipertensión pulmonar asociada con enfermedad pulmonar. *Pulmón* 2018; 196:139-146.
- Gandhi S, Tonelli R, Murray M, Samarelli AV, Spagnolo P. Environmental Causes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J. Mol. Sci.* 2023, 24, 16481.
- Griff S, Schoenfeld N, Ammenwerth W, Blum T-G, Grah C, Bauer TT, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med* 2014;14: 171.
- Hagmeyer L, Theegarten D, Tremel M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease-interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis* 2016; 33:2–9.
- Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, Gesierich W, Darwiche K, Hagmeyer L, et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease—a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res* 2019; 20:140.
- Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration*. 2018;95(3):188-200. doi: 10.1159/000484055. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29316560.
- Hochegger B, Marchiori E, Zanon M, Rubin AS, Fragomeni R, Altmayer S, et al. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics. *Clinics*. 2019;74: e225
- Holland AE, Corte T, Chambers DC, Palmer AJ, Ekström MP, Glaspole I, et al. Ambulatory oxygen for treatment of exertional hypoxaemia in pulmonary fibrosis (PFOX trial): a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 020;10(12): e040798.

- Holland AE, Watson A, Glaspole I. Comprehensive pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: a consensus approach to identify core education topics. *Patient Educ Couns*. 2019;102(6):1125–30.
- Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46: 795–806.
- Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193: 1161–1167.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022.
- Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10): e121–41.
- Kheir F, Alkhatib A, Berry GJ, Daroca P, Diethelm L, Rampolla R, Saito S, Smith DL, Weill D, Bateman M, Abdelghani R, Lasky JA. Using Bronchoscopic Lung Cryobiopsy and a Genomic Classifier in the Multidisciplinary Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2020 Nov;158(5):2015-2025. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.532. Epub 2020 May 25. PMID: 32464189; PMCID: PMC8039001.
- Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, Hossain T, Khor YH, Knight SL, Kreuter M, Macrea M, Mammen MJ, Martinez FJ, Poletti V, Troy L, Raghu G, Wilson KC. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Patients with Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Jul;19(7):1193-1202. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-198OC. PMID: 35499855.
- Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, et al. Use of a Genomic Classifier in Patients with Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 May;19(5):827-832. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-197OC. PMID: 34077697.
- Khor YH, Ng Y, Sweeney D, Ryerson CJ. Nocturnal hypoxaemia in interstitial lung disease: a systematic review. *Thorax*. 2021;76(12): 1200–8.
- Kim SY, Diggans J, Pankratz D, Huang J, Pagan M, Sindy N, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):473-82. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00140-X. Epub 2015 May 20. PMID: 26003389.
- Kolb M, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018; 379:1722-31.
- Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Med* 52 (2023) 104166.
- Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, Geier S, Klotsche J, Prasse A, et al. The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis and its association to quality of life over time: longitudinal data from the INSIGHTS-IPF registry. *RespirRes*. 2019;20(1):59.
- 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. *J HeartLung Transplant*. 2021;40(11):1349–79.

- Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis* 2017;9: 2186–2203.
- Luppi F, Kalluri M, Faverio P, Kreuter M, Ferrara G. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res* (2021) 22:109.
- Lynch DA et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138–53.
- M. Benegas Urteaga, J. Ramírez Ruz b y M. Sánchez González. Fibrosis pulmonar idiopática. *Radiología* 64 (2022) 227---239.
- Mackintosh JA, Munsif M, Ranzenbacher L, Thomson C, Musk M, Snell G, et al. Risk of anastomotic dehiscence in patients with pulmonary fibrosis transplanted while receiving anti-fibrotics: experience of the Australian Lung Transplant Collaborative. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):553–9.
- Mackintosh, J. A., Keir, G., Troy, L. K., Holland, A. E., Grainge, C., Chambers, D. C., ... & Corte, T. J. (2024). Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: a position statement from the thoracic society of Australia and New Zealand 2023 revision. *Respirology*, 29(2), 105-135
- Maher TM et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* (2021) 22:197.
- María Molina-Molina, Ivette Buendía-Roldán, Diego Castillo, Fabián Caro, Claudia Valenzuela, Moisés Selman. Avances diagnósticos y terapéuticos en la fibrosis pulmonar progresiva. *Arco Bronconeumol*. 2022;58:
- McDonald CF, Whyte K, Jenkins S, Serginson J, Frith P. Clinical practice guideline on adult domiciliary oxygen therapy: executive summary from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*.2016;21(1):76–8.
- Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validación de las características de rendimiento de la prueba y diferencia mínima clínicamente importante de la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. *Respir Med* 2015; 109:914-922.
- Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators: *J Clin Invest*. 2012;122(8):2756–2762.
- Oficina General de Tecnologías de Información. Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de las Causas de Mortalidad en el Perú, 1986-2015. Setiembre 2018. Análisis\_de\_las\_causas\_de\_mortalidad\_en\_el\_Perú\_\_1986\_-\_201520190613-19707-1rnxid0.pdf (www.gob.pe)
- Periyakoil VS, Kraemer HC, Noda A. Measuring grief and depression in seriously ill outpatients using the palliativegrief depression scale. *J Palliat Med*. 2012;15(12):1350–5
- Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2019 Jun;7(6):487-496. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30059-1. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30948346.

- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5): e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST. PMID: 30168753.
- Repositorio único nacional de información en Salud. MINSA. [https://public.tableau.com/shared/KJZMQJ4SC?:display\\_count=y&:origin=viz\\_share\\_link&:embed=y](https://public.tableau.com/shared/KJZMQJ4SC?:display_count=y&:origin=viz_share_link&:embed=y)
- Richeldi L, du Bois R, Raghu G, Azuma A. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2071-82.
- Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest*. 2011;139(3):609-16.
- Sandford DG. Preparatory and anticipatory grief, anxiety and depression in life-limiting lung disease. In: Lindell KO, Danoff SK, editors. *Palliative care in lung disease*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 115-34.
- Shenderov K, Collins SL, Powell JD, Horton MR. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2021;131(2): e143226.
- Tanaka S, Miyoshi K, Higo H, Kurosaki T, Otani S, Sugimoto S, et al. Lung transplant candidates with idiopathic pulmonary fibrosis and long-term pirfenidone therapy: treatment feasibility influences waitlist survival. *Respir Invest*. 2019;57(2):165-71.
- Thị Hằng Giang Phan, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH, Fois AG, Zinellu A, Mangoni AA, Pintus G. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences* (2021) 78:2031-2057.
- Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24(10):996-1004.
- Usen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report—2015; Focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1264-77.
- Visca D, Mori L, Tspouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised Controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6: 759-770.
- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
- Wijnsbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet* 2022; 400: 769-86.



# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA

*Editora*

*María del Carmen Venero Cáceres*

# FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA

*Milagros Ivette Maguiña Farroñay  
Antonio Tokumoto Kishaba  
Fátima Josefina Ortega Monterios*

## DEFINICIÓN

El término de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) abarca un grupo de más de 200 patologías del parénquima pulmonar de las cuales en su mayoría se clasifican como raras. Para este grupo de pacientes con fibrosis pulmonar progresiva o enfermedad pulmonar fibrótica no FPI (FPP) se utilizaron diferentes terminologías durante los últimos 5 años, en el cual se observa una evolución progresiva en su comportamiento. La Fibrosis Pulmonar Progresiva, suele estar precedida o asociada a la inflamación y denota una enfermedad donde desarrolla un fenotipo progresivo, con signos radiológicos de fibrosis; conllevando con el tiempo a una pobre supervivencia.

La inflamación que se produce lleva a la activación de los fibroblastos y su diferenciación en miofibroblastos que se producen en la matriz extracelular que perpetúa la remodelación del tejido pulmonar sano hasta la fibrosis pulmonar, afectando en forma progresiva la función pulmonar, mayor aparición de síntomas respiratorios y deterioro de la calidad de vida.

Se estima que el 20-30% de los pacientes con EPI tienen FPP, pero no es una definición estandarizada.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y varias otras EPI (neumonitis por hipersensibilidad (NH), EPI asociada a artritis reumatoide (EPI-AR) y enfermedad no clasificable) pueden presentar fenotipo fibrosante progresivo.

En un paciente con EPI de etiología conocida o desconocida distinta de la FPI, que tiene evidencia radiológica de fibrosis pulmonar, la FPP se define como al menos dos de los tres criterios siguientes que se hayan presentado en el último año sin explicación alternativa:

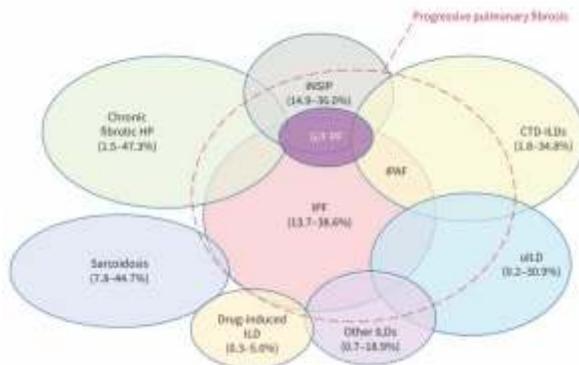
1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios (tos/disnea) sin otra causa o disfunción añadida,
2. Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad:
3. Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad.

La FPP es una característica clínica que evoluciona comúnmente para diferentes tipos de EPI fibrótica, no es un diagnóstico o una entidad clínica, sino que abarca pacientes con FPI y no FPI que progresan a pesar del tratamiento dado.

Es importante diferenciarse del deterioro agudo debido a la toxicidad pulmonar inducida por fármacos u otras formas de exacerbaciones agudas.

Por lo general, los médicos utilizan la combinación de síntomas del paciente, pruebas de función pulmonar y la evolución de la fibrosis en los estudios de imagen. La FPP es irreversible por naturaleza, con una supervivencia media estimada de 4-5 años desde el diagnóstico.

**Figura 1. Representación esquemática del espectro de EPI asociada a fibrosis pulmonar progresiva**



Fuente: *Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. Eur Respir J 2023; 61: 2103187*

## EPIDEMIOLOGÍA

El concepto relativamente nuevo de FPP ha suscitado una intensa investigación clínica en los últimos años. Comprender los factores de riesgo de progresión y la carga real de la enfermedad es crucial para mejorar el manejo. En los últimos 2 años, diferentes estudios de cohortes han abordado estas cuestiones. Demostraron que casi un tercio de los pacientes con EPI fibrótica sin FPI desarrollan FPP.

La prevalencia estimada para pacientes con FPP sin FPI osciló entre 6.9 (Europa) a 70.3 (EEUU) / 100.000 persona-año y la incidencia osciló entre 2.1 (Europa) y 32.6 (EEUU) / 100.000 personas-año. Un análisis de datos de IBM y MarketScan Research sobre reclamaciones comerciales y prescripciones de EE. UU. Identificó 21.719 pacientes con FPP sin FPI. La prevalencia e incidencia ajustadas a su edad y sexo en FPP o no FPI fue de 70.3/100.000 personas y 32.6/100.000 personas-año respectivamente. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos del sistema nacional Sanitario Francés (Système National des Données de Santé) identificó 14.413 PF-ILD con un algoritmo que utiliza los códigos CIE-10 e identificadores de progresión de casos.

## FACTORES DE RIESGO

Se han identificado factores de riesgo que aumentan la progresión de la enfermedad y por lo tanto su mortalidad; estas son:

- Sexo masculino
- Edad avanzada
- FVC y DLCO más bajas que al inicio del estudio
- Características morfológicas de imagen tipo neumonía intersticial usual (NIU)
- Exacerbaciones agudas con deterioro respiratorio severo más apariciones de nuevas opacidades bilaterales en TCAR.

Como factores de riesgo ante la exposición y ambientales tenemos:

- Exfumadores o fumadores activos
- Exposición a corte o pulido de piedra, polvo, metal, madera, acero, latón o plomo, arena;
- Inhalación química,
- Inhalación de solventes orgánicos
- Residencia en áreas agrícolas o urbanas contaminadas, áreas ganaderas.
- Aspiración crónica a reflujo gastroesofágico (RGE) (no es tan claro dicho factor).

Aún no se conocen los biomarcadores que determinan la progresión y el pronóstico de este tipo de enfermedades

## DIAGNOSTICO

Es necesario diferenciar las exacerbaciones agudas de la progresión de la fibrosis.

Las exacerbaciones agudas de la EPI se definen clásicamente en función de los cambios sintomáticos y de imagen, y las nuevas anomalías radiológicas se observan principalmente en forma de opacidades en vidrio esmerilado que generalmente representan inflamación o lesión pulmonar aguda.

Los criterios para la FPP se han asociado sólo con el pronóstico; no está claro si también identifican a los pacientes más adecuados para la terapia antifibrótica.

En un paciente con EPI de etiología conocida o desconocida distinta de la FPI que tiene evidencia radiológica de fibrosis pulmonar, la FPP se define como al menos dos de los tres criterios siguientes que se produjeron durante el último año sin explicación alternativa y a pesar del tratamiento correspondiente:

1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios;
2. Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad.
3. Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad

### 1. EMPEORAMIENTO DE SÍNTOMA RESPIRATORIOS

Dada la alta variabilidad de síntomas de un paciente a otro y de una enfermedad intersticial a otra, se debe tomar en cuenta el cuadro clínico inherente a cada paciente en forma individual: empeoramiento de los síntomas, de la capacidad de ejercicio (test de caminata de 6 minutos), y deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud.

Se pueden usar las siguientes herramientas:

- Preguntas abiertas sobre síntomas
- Cuestionario respiratorio de St George (SGRQ)
- Cuestionario sobre dificultad para respirar de la Universidad de California en San Diego (UCSD-SOBQ)
- Cuestionario de evaluación de tos y esputo (CASA-Q)
- Cuestionario de calidad de vida de cinco dimensiones EuroQol (EQ-5D)
- Encuesta de salud breve (SF-36)

### 2. EVIDENCIA FISIOLÓGICA DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se define como evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad como la presencia de cualquiera de los siguientes hallazgos, siempre y cuando sean atribuibles al empeoramiento de la fibrosis.

- Disminución absoluta de la FVC de >5% dentro del año de seguimiento.
- Disminución absoluta de DLCO (corregida por Hb) de > 10% dentro del año de seguimiento.

## **Monitoreo de la progresión de la enfermedad:**

### Pruebas de función pulmonar (PFP)

Se sugieren PFP (al menos FVC y DLCO) durante el primer año con una frecuencia de al menos cada 3 a 4 meses, o según cada caso.

#### **a) Disminución absoluta de la FVC.**

La FVC es el parámetro fisiológico que se utiliza con mayor frecuencia para seguir a los pacientes con FPI porque se asocia con el pronóstico. El cambio absoluto pronostica peores resultados y se considera un importante predictor de mortalidad en la FPI.

Es importante comprender que los cambios absolutos y relativos en la FVC identifican diferentes poblaciones. Por ejemplo, se determinaría que un paciente que comienza con una FVC del 60 % del valor previsto tiene una enfermedad progresiva con una FVC del 55 % si se define como una disminución absoluta de >5 %, pero se determinaría que tiene una enfermedad progresiva con una FVC del 57 %, si se define como una disminución relativa de >5%.

La disminución absoluta de la FVC se calcula como la medición de la FVC inicial menos la medición de la FVC final (ejemplo 1: 60 % previsto menos 55 % previsto equivale a una disminución absoluta del 5 %; ejemplo 2: 1000 ml menos 950 ml equivale a una disminución absoluta de 50 ml), mientras que una disminución relativa de la FVC se calcula como la diferencia entre las mediciones de la FVC inicial y final, dividida por la medición de la FVC inicial (ejemplo 1: [60 % del pronóstico menos 57 % del pronóstico] dividido por el 60 % del pronóstico equivale a una disminución relativa del 5 %; ejemplo 2: [1000 ml menos 950 ml] dividido por 1000 ml equivale a una disminución absoluta del 5%).

El curso de la disminución de la función pulmonar en pacientes con FPI es progresivo, pero variable.

Una disminución en la FVC >10% prevista es un predictor de mortalidad. Las disminuciones más pequeñas en la FVC (5-10% del pronóstico) también se han asociado con un peor pronóstico en la FPI, en combinación con un aumento de sintomatología o de imágenes. La FVC parece ser un predictor clave de progresión futura, siempre que se integre con cambios sintomáticos y de imagen.

La frecuencia de las PFP en el seguimiento debe decidirse caso por caso. No existe un enfoque único con respecto a la progresión de las PFP porque varía de una enfermedad a otra.

#### **b) Descenso absoluto del DLCO.**

La DLCO no ha sido un criterio de valoración exitoso en los ensayos clínicos de pacientes con fibrosis pulmonar, probablemente debido a la variabilidad de las mediciones entre los pacientes y a las diferentes técnicas entre los distintos laboratorios de función pulmonar y falta de especificidad para la progresión de la fibrosis pulmonar. A pesar de estas limitaciones, el cambio en DLCO (corregido por Hb) es un predictor consistente y fuerte de mortalidad en pacientes con una variedad de enfermedades pulmonares fibróticas.

La inclusión de la DLCO como criterio para la PFP se justifica sobre esta base, con la salvedad de que es esencial excluir causas alternativas del empeoramiento de la DLCO antes de atribuir cualquier disminución de la DLCO a la fibrosis progresiva. El requisito de que una disminución de la DLCO se atribuya a la fibrosis progresiva exige la realización de evaluaciones adicionales, que normalmente incluyen TCAR, para excluir causas alternativas de empeoramiento de la DLCO. La

disminución corregida por Hb en las mediciones absolutas de DLCO, en ausencia de otra explicación para la disminución, puede ser un signo de FPP, especialmente cuando se complementa con una disminución de la FVC o un mayor grado de fibrosis en la TCAR.

Se define un deterioro clínicamente significativo en DLCO como una disminución absoluta de >10%, justificando el umbral más alto sobre la base de limitaciones técnicas que afectan la reproducibilidad de esta medición. Al igual que con FVC, se prefiere utilizar el cambio absoluto en lugar del cambio relativo para DLCO. Por ejemplo, se determinaría que un paciente que comienza con una DLCO del 60 % del valor previsto tiene enfermedad progresiva con una DLCO del 50 % o menos si se define como una disminución absoluta de >10 %, pero se determinaría que tiene enfermedad progresiva con una DLCO de 54 % o menos si se define como una disminución relativa de >10%.

### **3. EVIDENCIA RADIOLÓGICA DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Existe un interés creciente en el uso de marcadores radiológicos como predictores de la progresión de la enfermedad en pacientes con EPI fibrosantes.

Se sabe que una mayor extensión de cambios fibróticos en la TCAR predice la mortalidad.

La progresión de la fibrosis generalmente se evalúa visualmente, basándose en el porcentaje de volumen pulmonar que contiene características fibróticas en las zonas pulmonares superior, media e inferior. La TCAR de seguimiento está indicada cuando existe sospecha clínica de empeoramiento de la fibrosis. Se desconoce el intervalo óptimo para la TCAR de seguimiento para determinar la progresión de la enfermedad.

La repetición de las TCAR debe estar dirigida por el contexto clínico y la disminución de la función pulmonar, y su frecuencia puede variar de un paciente a otro. En la mayoría de los pacientes, se pueden repetir las imágenes anualmente (e incluso con menor frecuencia si el paciente está clínicamente estable o mejorando), aunque ciertas situaciones pueden requerir TCAR más frecuentes.

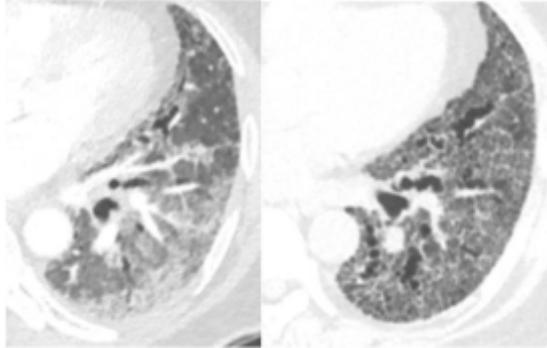
Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad (uno o más de los siguientes):

- a) Aumento de la extensión o gravedad de las bronquiectasias por tracción y bronquiolectasias. (Figura 2)
- b) Nueva opacidad en vidrio deslustrado con bronquiectasias por tracción
- c) Nueva reticulación fina
- d) Mayor extensión o mayor engrosamiento de la anomalía reticular.
- e) Panal de abeja nuevo o aumentado. (Figura 3)
- f) Aumento de la pérdida de volumen lobular.

### **4.- BIOMARCADORES**

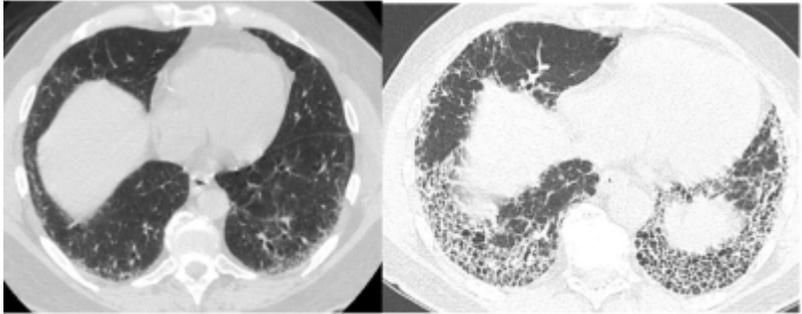
Aunque se han sugerido muchos biomarcadores séricos para monitorear la progresión de la FPP, no se ha logrado la validación en estudios prospectivos.

**Figura 2. Aumento de bronquiectasias por tracción.**



*Fuente: The Role of Radiology in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. Front. Med. 8:679051 (2022)*

**Figura 3. Panalización nueva o incrementada**



*Fuente: The Role of Radiology in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. Front. Med. 8:679051 (2022)*

## TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA

El tratamiento de la FPP representa un desafío clínico al ser la principal causa de muerte de estos pacientes. El manejo debe ser multidisciplinario, involucrando neumólogos, reumatólogos (si la enfermedad es de origen autoinmune), fisioterapeutas y otros especialistas según las necesidades del paciente. La individualización es clave para optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida, es por ello que realizar el diagnóstico etiológico preciso de la EPID fibrótica es fundamental para optimizar la aproximación terapéutica específica a la causa desencadenante de la enfermedad de base como también establecer el inicio del tratamiento que detenga la progresión de la enfermedad fibrosante. Por otro lado, es importante señalar que el tratamiento debe abordar a los pacientes de forma integral, teniendo en cuenta diferentes factores asociados al pronóstico, como son la presencia de comorbilidades, estado nutricional, mental, como también las medidas de protección frente a infecciones respiratorias además de la decisión del tratamiento farmacológico dirigido específicamente al proceso fibrótico.

En aquellos pacientes con EPID fibrótica no FPI que presentan progresión a pesar de las medidas terapéuticas previamente adoptadas de acuerdo con la etiología del padecimiento, se han evaluado dos fármacos antifibróticos, pirfenidona y nintedanib, como alternativas terapéuticas para detener el deterioro de CFV y enlentecer la progresión.

Nintedanib es un potente inhibidor de la tirosina cinasa que reduce la síntesis de mediadores profibróticos como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el derivado de plaquetas (PDGF) y el vascular endotelial (VEGF). Pirfenidona inhibe la producción de colágeno y factores de crecimiento pro-fibróticos como el transformador beta (TGF-beta) y el PDGF.

### EVIDENCIA DE NINTEDANIB Y PIRFENIDONA EN EL TRATAMIENTO DE FPP

El estudio INBUILD fue un ensayo controlado aleatorizado de fase 3 en el que participaron 663 pacientes. Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad pulmonar fibrosante no FPI que afectara a más del 10% del volumen pulmonar en la TC y evidencia de progresión a pesar del tratamiento en los 24 meses anteriores. Este estudio mostró que nintedanib fue beneficioso, ya que los pacientes en tratamiento disminuyeron la CVF en 80,8 ml/año en comparación con 187,8 ml/año en el grupo de placebo, lo que dio una diferencia de 107,0 ml (IC del 95%: 65,4-148,5,  $p < 0,001$ ). Un análisis de subgrupos de este ensayo, aunque con poco poder estadístico, mostró que el efecto fue consistente en los diferentes subgrupos diagnósticos, incluyendo la HP fibrótica, la EPI autoinmune, así como las EPI idiopáticas e inclasificables. Actualmente se está llevando a cabo una extensión abierta de la seguridad a largo plazo de nintedanib en esta población (INBUILD-ON, NCT03820726). Nintedanib recibió una recomendación condicional a favor de esta indicación en las guías actualizadas de ATS/ERS/JRS/ALAT y ahora está aprobado en Australia para su uso en pacientes con FPP. El uso concomitante de nintedanib y micofenolato mofetilo dentro del ensayo SENSICIS muestra un perfil de efectos secundarios gastrointestinales manejable en pacientes con esclerodermia-EPI, lo que sugiere que esto puede ser tolerable en otros grupos de enfermedades.

En cuanto a la mortalidad, en el estudio INBUILD no mostró diferencias significativas en todas las causas de mortalidad o eventos adversos fatales entre todos los pacientes con FPP.

Por otro lado, entre todos los pacientes con FPP, nintedanib aumentó los eventos adversos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, elevación de aminotransferasas), dichos eventos adversos se presentaron de manera independiente del que paciente presentar patrón NIU o no.

En cuanto a Pirfenidona, por otro lado, no ha recibido la aprobación ni las recomendaciones de las guías para su uso en la FPP, según la evidencia actual. En un ensayo controlado aleatorizado de fase 2 que reclutó a 253 pacientes con EPI inclasificable fibrosante progresiva, el resultado primario de eficacia medido fue un cambio medio en la CVF desde el inicio durante 24 semanas en la espirometría domiciliaria diaria. La pirfenidona pareció mostrar eficacia con una disminución de la CVF de 87,7 ml en el en comparación con 157,1 ml con placebo, los datos espirométricos caseros proporcionaron una variabilidad intraindividual

excesiva. Por lo tanto, los modelos estadísticos preespecificados no se pudieron utilizar para el análisis del criterio de valoración primario. Criterios secundarios de valoración que incluyen la CVF medida en laboratorio sugirieron eficacia para la pirfenidona (17,8 ml vs. 113,0 ml; diferencia de tratamiento 95,3 ml [IC 95%: 35,9–154,6],  $p = 0,002$ ). Al ensayo de EPI inclasificable le siguió el estudio RELIEF, un ensayo de fase 2b que incluyó a pacientes con FPP debido a enfermedad autoinmune, EP fibrótica, asbestosis o NSIP fibrótico (10). Este estudio finalizó prematuramente después de que solo 127 pacientes habían sido aleatorizados debido a la lentitud del reclutamiento. Aunque con un poder estadístico insuficiente, este estudio indicó una disminución más lenta de la CVF predicha en el grupo de tratamiento versus placebo (36,6 ml vs. 114,4 ml; diferencia de tratamiento de 80 ml, IC del 95%: 40,0 a 210,0;  $p = 0,21$ ). Un metaanálisis de los dos estudios mostró una disminución estadísticamente significativa en los marcadores de progresión de la enfermedad con pirfenidona (11), sin embargo, las estimaciones generales del efecto del tratamiento fueron pequeñas, lo que genera incertidumbre sobre el impacto clínico de esta terapia en la FPP. Se necesita una evaluación adicional de la pirfenidona en pacientes sin FPI con progresión de la enfermedad es por ello que Pirfenidona recibió una baja recomendación condicional de esta indicación en las guías actualizadas de ATS/ERS/JRS/ALAT.

En cuanto a la mortalidad ni el estudio RELIEF ni el de EPID inclasificable demostraron diferencia estadísticamente significativa en supervivencia libre de progresión o mortalidad.

Por otro lado, la pirfenidona aumento el riesgo de malestar gastrointestinal 1,8 veces y fotosensibilidad 4,9 veces.

En la FPP, cada vez hay más pruebas de que el tratamiento anti fibrótico reduce el deterioro de la función pulmonar, independientemente de la Terapia inmunosupresora de base.

Se recomienda una monitorización cuidadosa de los eventos adversos en el subgrupo de pacientes tratados con terapia combinada.

## REFERENCIAS

- Ahmad Abu Qubo, et al. The Role of Radiology in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *Front. Med.* 8:679051 (2022)
- Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9: 476–486.
- Case, A. H. (2022). Clinical Overview of Progressive Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Medicine*, 9, 858339. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.858339>
- Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100
- Cottin, V., Hirani, N. A., Hotchkin, D. L., Nambiar, A. M., Ogura, T., Otaola, M., Skowasch, D., Park, J. S., Poonyagariyagorn, H. K., Wuyls, W., & Wells, A. U. (2018). Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*, 27(150), 180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>.
- Cottin, V., Teague, R., Nicholson, L., Langham, S., & Baldwin, M. (2022). The Burden of Progressive-Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Frontiers in Medicine*, 9, 799912. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.799912>
- Cottin, V., Wollin, L., Fischer, A., Quaresma, M., Stowasser, S., & Harari, S. (2019). Fibrosing interstitial lung diseases: Knowns and unknowns. *European Respiratory Review*, 28(151), 180100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–28.
- Fernandez Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Thorax.* 2023; 78:1097–104.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. INBUILD trial investigation Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718–27.
- Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19: 1040–9.
- Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, Munger JS, Condos R. Advances in targeted therapy for progressive fibrosing interstitial lung disease. *Lung.* 2020;198:597–608.424.
- Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest* 2020; 158: 646–659.
- 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. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2): 147-57.

- Maher, T. M., Assassi, S., Azuma, A., Cottin, V., Hoffmann-Vold, A.-M., Kreuter, M., Oldham, J. M., Richeldi, L., Valenzuela, C., Wijsenbeek, M. S., Coeck, C., Schlecker, C., Voss, F., Wachtlin, D., & Martinez, F. J. (2023). Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with progressive pulmonary fibrosis (FIBRONEER-ILD). *BMJ Open Respiratory Research*, 10(1), e001580. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001580>
- Makino S et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib. *Mod Rheumatol*. 2021 Jan;31(1):13-19.
- María Molina-Molina, Ivette Buendia-Roldan, Diego Castillo, Fabian Caro, Claudia Valenzuela, Moisés Selman. Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58: T418-T424. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.12.017>.
- Molina-Molina, M., Buendia-Roldan, I., Castillo, D., Caro, F., Valenzuela, C., & Selman, M. (2022). Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. *Archivos de Bronconeumología*, 58(5), 418-424. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.12.006>
- Olson, A. L., Gifford, A. H., Inase, N., Fernández Pérez, E. R., & Suda, T. (2018). The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *European Respiratory Review*, 27(150), 180077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>
- Pereira, C., Cordero, S., & Carolina Resende, A. (2023). Progressive fibrotic interstitial lung disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, e20230098. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230098>
- Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Jun;19(6):1030-1039.
- Pugashetti, J. V., Adegunsoye, A., Wu, Z., Lee, C. T., Srikrishnan, A., Ghodrati, S., Vo, V., Renzoni, E. A., Wells, A. U., Garcia, C. K., Chua, F., Newton, C. A., Molyneaux, P. L., & Oldham, J. M. (2023). Validation of Proposed Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 207(1), 69-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0124OC>
- 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9): e18–47.
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C. C., Inoue, Y., Johkoh, T., Kreuter, M., Lynch, D. A., Maher, T. M., Martinez, F. J., Molina-Molina, M., Myers, J. L., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Strek, M. E., Troy, L. K., Wijsenbeek, M., Mammen, M. J., Hossain, T., ... Wilson, K. C. (2022). 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*, 205(9), e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
- Rajan, S. K., Cottin, V., Dhar, R., Danoff, S., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Mohan, A., Renzoni, E., Mohan, M., Udhwadia, Z., Shenoy, P., Currow, D., Devraj, A., Jankharia, B., Kulshrestha, R., Jones, S., Ravaglia, C., Quadrelli, S., Iyer, R., ... Wells, A. U. (2023). Progressive pulmonary fibrosis: An expert group consensus statement. *European Respiratory Journal*, 61(3), 2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
- S K Rajan, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J* 2023; 61: 2103187.

- Selman, M., & Pardo, A. (2021). When things go wrong: Exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*, 58(3), 2004507. <https://doi.org/10.1183/13993003.04507-2020>
- Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand 2023 revision *Respirology*. 2024; 29:105–135.
- Valenzuela, C., & Cottin, V. (2022). Epidemiology and real-life experience in progressive pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(5), 407-413. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000908>
- Wells AU et al. Analyses of the Efficacy and Safety of Antifibrotic Therapies in Non-IPF Pulmonary Fibrosis, Progressing Despite Management. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Jun;19(6):904-906. doi: 10.1513/AnnalsATS.202204-323ED.
- 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. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453–60.
- Wong, A. W., Ryerson, C. J., & Guler, S. A. (2020). Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respiratory Research*, 21(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1296-3>
- Yang M, Wu Y, Liu X, Zhao C, Li T, Li T, Zhang X, Jiang H, Mao B, Liu W. Efficacy and safety of antifibrotic agents in the treatment of CTD-ILD and RA-ILD: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2023 Sep; 216:107329.

# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

*Editor*  
*Vicente Girón Atoche*

# NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

*Vicente Girón Atoche  
Dennis Italo Valer Ugarte  
Yuri Liberato Salinas  
Rubén Huamán Quezada  
Marco Pérez Valencia  
Fernando Cárdenas Arana  
Iris Puente Huamancaja  
Susan Santillán Sáenz*

## DEFINICIÓN.

La definición ha cambiado sustancialmente desde su primera descripción en el siglo XVIII. Actualmente se define a la Neumonitis por Hipersensibilidad (NH) como una enfermedad pulmonar intersticial que afecta el parénquima pulmonar y las vías aéreas pequeñas, de naturaleza inflamatoria (No Fibrótica) o Fibrótica.

Generalmente es causada por una reacción inmunomediada, secundaria a la exposición de un agente inhalado conocido o desconocido (antígeno incitante), que puede ser ambiental u ocupacional, mayormente de carácter orgánico (hongos, bacterias o aviáres), inorgánico en menor frecuencia, que ocurre en individuos susceptibles. Se recalca que la enfermedad se desarrolla en individuos previamente sensibilizados por el antígeno inhalado.

Antiguamente se la denominó como Alveolitis Alérgica Extrínseca y fue clasificada por su forma de presentación, en forma aguda, subaguda y crónica, sin embargo, dicha clasificación no discrimina quien tendrá peor pronóstico, ni qué tratamiento usar en este tipo de pacientes. Por este motivo, las principales guías internacionales existentes sobre diagnóstico de NH enfatizan en dividirla en Fibrótica y No Fibrótica, ya que tiene mayor utilidad clínica que la anterior clasificación.

## EPIDEMIOLOGÍA.

La NH puede presentarse a cualquier edad, pero la mayoría de los casos aparece después de los 40 años. Se calcula que su prevalencia oscila entre 1 a 2 casos por 100,000 individuos por año en Europa y Estados Unidos. Otras revisiones la estiman en 0,3 a 0,9 casos por 100,000 individuos. La proporción dentro de los casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial, varía enormemente, oscilando entre 2 a 47 % según diferentes estudios. La incidencia y prevalencia es muy heterogénea de acuerdo con cada región o país, y esto se da en general en todo el mundo. En esta prevalencia heterogénea recalca la diferente interacción entre los factores de riesgo del huésped, los factores ambientales y el antígeno incitante.

En Latinoamérica, con la guía de la Asociación Latinoamericana de Tórax, se está llevando a cabo un registro de prevalencia de Neumonitis de Hipersensibilidad (Proyecto Reghina), para obtener datos propios de nuestros países.

## FACTORES DE RIESGO.

### 1. ANTÍGENO INHALADO

Es clásicamente conocido que los antígenos orgánicos son los principales agentes causantes de NH; sin embargo, también los inorgánicos (p.ej. Isocianatos), pueden serlo. Se han identificado numerosos antígenos y la lista sigue creciendo permanentemente, no obstante, los antígenos aviáres, fúngicos y las bacterias termófilas son los más estudiados. En la lista también aparecen proteínas animales, y compuestos

químicos de bajo peso molecular como los isocianatos, muy utilizados en la industria de pinturas, poliuretanos y adhesivos. En base a ello, es importante evaluar la presencia de estos antígenos en los ambientes laborales y de residencia, incluso en ambientes de recreación o relax, como las saunas, piscinas, jacuzzis, etc. (Tabla 1).

## 2. FACTORES GENÉTICOS

El polimorfismo del MUC5B (rs35705950) y el Acortamiento Telomérico, siguen siendo dos de las asociaciones genéticas más documentadas para Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Conociéndose que el polimorfismo MUC5B se asocia a susceptibilidad a FPI y a mayor supervivencia, y el Acortamiento Telomérico, por el contrario, se relaciona a menor sobrevida. Siempre se plantea, si estas mismas asociaciones genéticas estarán presentes también en NH, sobre todo en la NH fibrótica.

Existe una fuerte asociación, entre el MUC5B y el Acortamiento de Telómeros, con la extensión de la fibrosis, medida en tomografía, sobre todo en la NH Crónica. En cuanto a la supervivencia, es peor para los pacientes con Acortamiento Telomérico, en el caso de NH Crónica o Fibrótica. En cuanto al MUC5B, no se encuentra asociación con la supervivencia, a diferencia de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Es importante recalcar que algunos estudios relacionan la longitud del Acortamiento Telomérico menor del 10 %, previsto para la edad, con la progresión de la NH Crónica Fibrótica.

**Tabla 1. Principales antígenos ligados a NH.**

ENFERMEDAD	FUENTES EXPOSICION	ANTIGENO IMPLICADO
<b>BACTERIANA</b>		
Pulmón de granjero	Heno enmohecido	Actinomices termofilos
Bagazosis	Caña de azúcar enmohecida	Actinomices termofilos
Pulmón del carpintero	Madera húmeda	Bacillus sp
Alveolitis de trabajadores de detergentes	Detergentes biológicos	Bacillus subtilis
Pulmón del techo de paja	Hierbas y hojas secas	Sachamonspora viridis Actinomices termofilos
<b>MICÓTICA</b>		
Pulmón del granjero	Heno enmohecido	Aspergillus sp, penicilium sp
Pulmón del aire acondicionado	Agua contaminada	Alternaria alternata
Pulmón del trabajador de madera	Madera contaminada	Mucor sp, alternaria alternata
Pulmón del panadero	Levadura contaminada	Sacharomicescervisiae
Pulmón jardinero	Flores y macetas contaminadas	Acremonium, aspergillus fumigatus
Pulmón del sauna	Vapor contaminado	Aureobasidium spp
<b>MICOBACTERIAS</b>		
Pulmón del sauna, jacuzzi	Vapor contaminado	Mycobacterium spp
Pulmón de operador de maquinas		Mycobacterium spp
Alveolitis de instrumentos de viento	Trompetas, trombón, saxo	Mycobacterium spp
<b>PROTEINAS ANIMALES Y VEGETALES</b>		
Pulmón del cuidador de aves	Plumas, excretas	Proteínas de aves
Pulmón del edredón de plumas	Plumas	Proteínas de aves
Alveolitis del polvo de soya o harina	Polvo	Proteínas vegetales

Fuente: Adaptado de Perez-Bejarano. Rev cient cienc salud. 2023;5:e5204.

## **DIAGNOSTICO.**

### **1. CUADRO CLÍNICO**

El cuadro clínico depende del tipo del antígeno, de la duración de la exposición (intermitente o continua) o de la presencia de uno o más antígenos inhalados. La forma aguda, que generalmente es inflamatoria no fibrótica, se caracteriza por tos, mayormente seca, disnea, fiebre, y mialgias (similares a un cuadro gripal) y puede manifestarse entre 6 a 8 horas después de una exposición masiva al antígeno. Los síntomas pueden desaparecer en las primeras 24 horas o en pocos días post exposición. La NH crónica o fibrótica se caracteriza por tos seca, disnea generalmente progresiva, estertores al final de la inspiración, algunas veces con presencia de sibilantes meso espiratorios (Chirping Rales) y pérdida de peso (según la cronicidad de los síntomas).

Generalmente, la progresión de los síntomas se asocia a progresión tomográfica, con presencia de fibrosis asociado a compromiso de la vía aérea pequeña. Esta progresión también se asocia a deterioro funcional, manifestado por descensos de la CVF y la DLCO. Según nuevos criterios de sociedades científicas como la American Thoracic Society (ATS), Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) y Japanese Respiratory Society (JRS), una caída absoluta de 5 % de la Capacidad Vital Forzada (CVF) y absoluta del 10 % la Test de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO), dentro del año anterior, son considerados criterios funcionales de progresión.

Existen ciertos criterios de mal pronóstico, sobre todo en las formas crónicas, como el sexo masculino, ser añoso, fumador, CVF baja al inicio del diagnóstico, el no detectar el antígeno incitante, la presencia de patrón Neumonía Intersticial Usual (NIU) en la Tomografía de Alta Resolución (TACAR) y la no presencia de linfocitosis en el lavado broncoalveolar (BAL), en donde los tratamientos generalmente no son efectivos.

### **2. PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR**

Las alteraciones que se encuentran en las pruebas funcionales respiratorias no son específicas de la NH y no permiten diferenciar esta neumopatía de otras enfermedades intersticiales.

La función pulmonar puede ser normal hasta en un 22% de los casos. La espirometría a menudo revela un patrón restrictivo, junto con un Flujo Espiratorio Forzado 25-75 (FEF 25-75), significativamente reducido debido a la afectación de las vías respiratorias pequeñas.

También se ha descrito un patrón obstructivo o mixto en las pruebas de función pulmonar, que ayudan a definir la gravedad de la enfermedad, monitorear la progresión de la misma y predecir el pronóstico, sobre todo mediante la medición de la CVF.

También puede observarse un marcado deterioro de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO), conforme progresa la enfermedad.

### **3. CUESTIONARIOS**

En cuanto a los cuestionarios, ninguna de las guías de diagnóstico (Colegio Americano de Tórax [ACCP] y la Sociedad Torácica Americana [ATS]), da recomendaciones a favor o en contra de utilizar alguno. Sin embargo, refieren que debemos, mientras validamos un cuestionario, investigar exhaustivamente la presencia de uno o más antígenos, mediante una historia clínica detallada, que permita detectar probables antígenos causantes de la enfermedad.

#### **4. IG G CONTRA ANTÍGENOS ESPECÍFICOS**

Las pruebas de inmunoglobulinas G (IgG) evalúan la presencia de un anticuerpo IgG específico que interactúa con un preformado antígeno de prueba (p. ej., excrementos de pájaros), lo que lleva a la producción de complejos antígeno-anticuerpo.

Las pruebas de IgG sérica en pacientes con NH, en comparación con otros pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI), tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 68%. Cuando se compara NH con controles asintomáticos expuestos, la sensibilidad es del 90% y la especificidad del 91%; y con controles no expuestos, la sensibilidad puede llegar al 93% y la especificidad del 100%.

Las pruebas de IgG séricas pueden ser más útiles cuando una historia clínica revela más de una exposición activa, o cuando no se revela exposición; sin embargo, una IgG sérica positiva no confirma el diagnóstico de NH, ni tampoco una IgG sérica negativa lo excluye. El mayor problema de estas pruebas es la falta de estandarización y la validez de las preparaciones del antígeno, además de la falta de estandarización de las técnicas de elección y la ausencia de validación para definir respuesta positiva. Finalmente, se sabe que puede producirse una variación en el rendimiento de la prueba, debido a diferencias en la técnica utilizada (Inmunosayos o ELISA).

#### **5. BRONCOPROVOCACIÓN ANTÍGENA ESPECÍFICA**

El desafío por inhalación específico implica la exposición gradual al antígeno causante, en un entorno de laboratorio controlado. Se considera un resultado positivo de la prueba ante una reducción del 15 % en la DLCO o una reducción del 20 % en FVC%, hipoxemia relativa (disminución de las saturaciones de oxígeno en un 3%), aumento de la temperatura (en 0,5 °C) o presencia de síntomas clínicos (tos, disnea), post inhalación del antígeno específico. Aunque se han realizado pocos estudios para evaluar su uso, la sensibilidad se estima en 73% y la especificidad en 84%. El desafío por inhalación específico está limitado por la carga de instalación, falta de estandarización de las pruebas y posibles efectos secundarios, por lo que se utiliza en pocos centros.

#### **6. PROFILERACIÓN DE LINFOCITOS**

La prueba de proliferación de linfocitos ha sido evaluada solo en la Guía del ACCP, no así en la guía ALAT-ATS-JRS. La prueba consiste en la capacidad de los linfocitos para experimentar una proliferación clonal, cuando son estimulados in vitro por un antígeno determinado. Esta guía no recomienda la realización de dicha prueba, dando como razones las siguientes: falta de un antígeno estandarizado, falta de estandarización en la proliferación de los linfocitos, falta de criterios validados como respuesta positiva y la poca evidencia de estudios que evalúen cuál es el valor adicional de esta prueba en el diagnóstico de Neumonitis de Hipersensibilidad.

#### **7. LAVADO BRONCOALVEOLAR (BAL)**

El lavado broncoalveolar (BAL) se realiza comúnmente como investigación complementaria para mejorar la confianza en el diagnóstico. El fluido del BAL obtenido por broncoscopia se puede analizar en busca de células inmunitarias y sus porcentajes, incluidos macrófagos alveolares, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos.

Se observan elevaciones modestas de linfocitos en el fluido del BAL y los niveles incluso puede ser normales o bajos, especialmente en pacientes fumadores o de edad avanzada.

El BAL consiste en progresar con el broncoscopio hasta situarse en un bronquio o sub segmentarios, donde se instila suero fisiológico en alícuotas de 20 a 50 ml con una jeringa, hasta un volumen total de 120-200 ml. En casos de afectación difusa, se recomienda realizarlo en el lóbulo medio derecho o en la llingua para optimizar la recuperación del fluido.

- a) **Neumonitis de Hipersensibilidad No Fibrótica:** Los linfocitos se elevan en la NH No Fibrótica. El punto de corte planteado por la Guía ATS/JRS/ALAT es del 30% del recuento celular. Aunque también pueden encontrarse elevados en otras patologías como sarcoidosis, enfermedades de tejido conectivo, neumonía organizada, fármacos, este dato es importante para el diagnóstico, en el contexto clínico de exposición y tomografía típica. El BAL también es útil para descartar enfermedades infecciosas del tracto respiratorio inferior, incluidas las Micobacterias.
- b) **Neumonitis de Hipersensibilidad Fibrótica:** El recuento de linfocitos disminuye en la forma fibrótica, además de disminuir con la edad y el tabaquismo. Aun así, tiene un porcentaje mayor de linfocitos en comparación con la Fibrosis Pulmonar Idiopática.

## 8. BIOPSIA PULMONAR: TRANSBRONQUIAL/ CRIOBIOPSIA/ BIOPSIA ABIERTA

**8.1. BIOPSIA TRANSBRONQUIAL (BxTB):** El rendimiento diagnóstico de la BXTB es subóptimo (alrededor del 30%), pero puede ser mayor entre los pacientes con sospecha de NH No Fibrótica, en comparación con los pacientes con sospecha de NH Fibrótico, en base a observaciones clínicas no sistemáticas, en las que los granulomas pueden detectarse con mayor probabilidad mediante BXTB y son diagnósticos entre pacientes con NH no Fibrótico.

La guía ALAT-ERS-JRS da una recomendación a favor de realizarse BXTB en NH No Fibrótica. Es un procedimiento seguro y está disponible en la mayoría de las instituciones. La complicación más reportada en pacientes con EPID fue es el neumotórax.

**8.2. CRIOBIOPSIA:** Tiene un rendimiento diagnóstico más favorable, entre 82 a 91%. Se ha demostrado que los patrones histopatológicos de Neumonía Intersticial Usual (NIU) identificados por criobiopsia tienen una concordancia sustancial con los hallazgos de biopsia quirúrgica. Su perfil de seguridad también es más favorable, aunque conlleva un mayor riesgo de sangrado de las vías respiratorias y neumotórax en comparación con BXTB, por lo que requiere experiencia en el procedimiento y una cuidadosa selección de pacientes.

En los casos de NH Fibrótica, la criobiopsia es una buena opción que evitar en muchos casos la necesidad de la biopsia quirúrgica. La guía ALAT-ERS-JRS da una recomendación a favor para realizarse en NH Fibrótica.

En los casos de NH no Fibrótica puede optarse en primer lugar por la BXTB como se mencionó anteriormente.

**8.3. BIOPSIA QUIRÚRGICA:** La biopsia pulmonar quirúrgica solo debería indicarse como último recurso cuando la historia clínica, la exploración física y el resto de las exploraciones complementarias previamente descritas, no permiten establecer un diagnóstico de certeza, debiendo sustentarse en una reunión multidisciplinaria. Es el estándar de referencia para muestreo de tejido, con un rendimiento diagnóstico del 96% (IC 95% 90-100%).

En NH, sin embargo, también conlleva un riesgo de hemorragia de las vías respiratorias, neumotórax post procedimiento, exacerbaciones y muerte. El riesgo es mayor en aquellos que requieren hospitalización y la biopsia para diagnosticar una enfermedad rápidamente progresiva, en pacientes de sexo masculino, añosos (más de 65 años), con múltiples comorbilidades incluyendo hipertensión pulmonar y función pulmonar basal baja (FVC% previsto <50% y/o DLCO% previsto <35%). Sin embargo, el rendimiento diagnóstico es lo suficientemente grande y los eventos adversos lo suficientemente infrecuentes, como para justificarla, a pesar de sus cargas y costos, una vez que otras pruebas no lograron un diagnóstico definitivo (incluidas otras formas de biopsia).

## 9. ASPECTOS IMAGENOLÓGICOS: TOMOGRAFÍA DE TÓRAX:

La tomografía de tórax debe ser una tomografía helicoidal de alta resolución, ser tomada tanto en fase inspiratoria como espiratoria, sin contraste y libre de movimientos torácicos durante la toma. En base a la ausencia o presencia de signos de fibrosis, se van a clasificar en dos entidades: No Fibrótica y Fibrótica.

**9.1. NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD NO FIBRÓTICA:** Se encuentran imágenes en vidrio esmerilado, que reflejan el compromiso del parénquima pulmonar, así como nódulos centrolobulillares mal definidos y difusos, que indicarían el compromiso de la vía aérea pequeña.

Las manifestaciones típicas de la NH en la tomografía reflejan la inflamación bronquiocéntrica, observada en la histopatología, que conduce a nódulos pequeños y mal definidos en vidrio esmerilado, con una distribución difusa en todas las zonas pulmonares.

La inflamación bronquiocéntrica también puede provocar un estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, lo que provoca un atrapamiento de aire lobulillar, otro signo de compromiso de la vía aérea pequeña. Una inflamación intersticial más extensa puede provocar opacidades en vidrio esmerilado y un aumento de la densidad pulmonar con visibilidad preservada de los vasos y las paredes bronquiales. En la NH, este vidrio esmerilado normalmente muestra una distribución irregular, conocida como atenuación en mosaico. La combinación de una distribución irregular de lóbulos de apariencia normal, vidrio esmerilado y lóbulos con menor densidad pulmonar y menor tamaño de los vasos, se denomina patrón en tres densidades (anteriormente Signo de Cabeza de Queso), que es el patrón de tomografía de mayor especificidad para NH. Con este signo, la precisión del diagnóstico basado en la tomografía puede llegar al 92%.

Dependiendo de los hallazgos en tomografía de tórax, ésta se puede clasificar en (Tabla 2):

- Típica para Neumonitis por Hipersensibilidad No Fibrótica,
- Compatible con Neumonitis por Hipersensibilidad No Fibrótica,
- Indeterminada: para Neumonitis por Hipersensibilidad No Fibrótica.

**9.2. NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD FIBRÓTICA:** Normalmente, la NH Fibrótica presenta fibrosis pulmonar además de compromiso de la vía aérea pequeña. A medida que la enfermedad progresa, se observa un aumento de la reticulación y bronquiectasias por tracción que indican fibrosis. En la NH Fibrótica también se pueden observar cambios quísticos de paredes delgadas, distorsión parenquimal y linfadenopatías mediastínicas. La presencia de reticulación y panalización puede dificultar la distinción entre la neumonía intersticial usual (NIU) o la neumonía intersticial no específica (NINE). La relativa conservación de las bases y la presencia de atrapamiento de aire favorecen la neumonitis por hipersensibilidad sobre NIU o NINE.

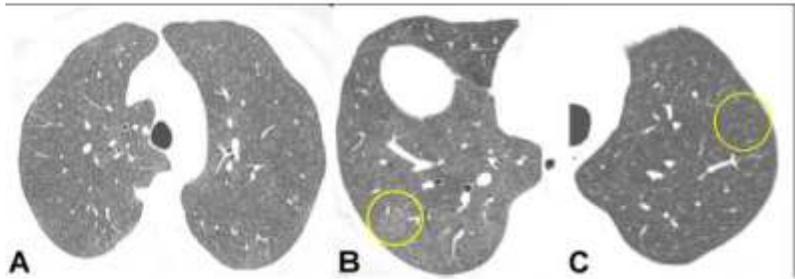
Dependiendo de los hallazgos en la tomografía, se pueden clasificar en (Tabla 3):

- Típica para Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica
- Compatible para Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica
- Indeterminada para Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica

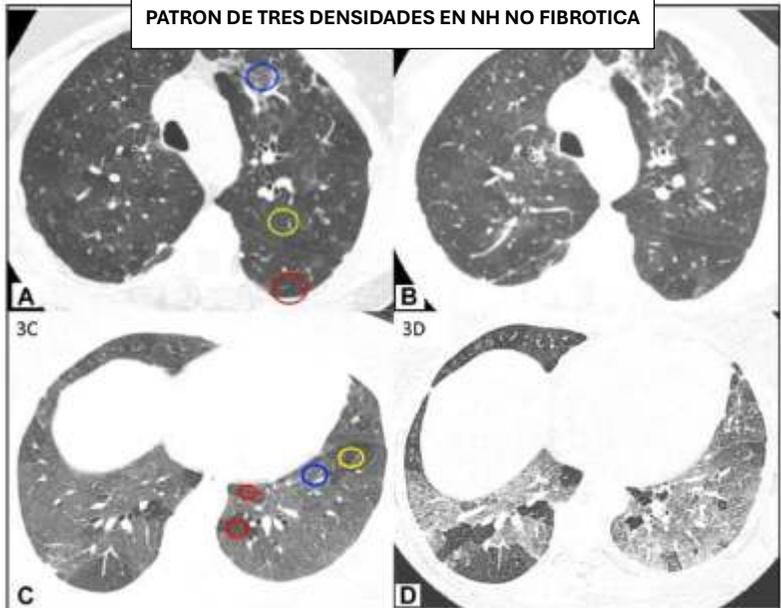
Los signos de fibrosis incluyen una combinación de anomalías reticulares y/o vidrio esmerilado con bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias, pérdida de volumen lobular y muchas veces formación de panal.

Figura 1. Imágenes tomográficas de NH no fibrótica.

**NODULOS CENTRILOBULILLARES MAL DEFINIDOS**



**PATRON DE TRES DENSIDADES EN NH NO FIBROTICA**



Fuente: Fernández Pérez, et al. *Chest* 2021;160(2): e97-e156.

**Tabla 2. Diagnóstico tomográfico de NH no fibrótica.**

TACAR	NH NO FIBROTICA TIPICA	NH NO FIBROTICA COMPATIBLE
Características	<p>Cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nódulos centrolobulillares pobremente definidos con atenuación de vidrio esmerilado profusos, que afectan todas las zonas pulmonares.</li> <li>Atenuación en mosaico con signo de las tres densidades.</li> <li>Atenuación en mosaico y atrapamiento de aire asociado con nódulos centrolobulillares</li> </ul> <p>Y</p> <p>Falta de características que sugieran un diagnóstico alternativo.</p>	<p>Cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nódulos centrolobulillares con atenuación de vidrio esmerilado que no son profusos o difusos, y no están asociados con atenuación en mosaico o atrapamiento de aire.</li> <li>Vidrio esmerilado en parches o difuso.</li> <li>Atenuación en mosaico y atrapamiento de aire lobular sin nódulos centrolobulillares o anomalidades en vidrio esmerilado.</li> </ul> <p>Y</p> <p>Falta de características que sugieran un diagnóstico alternativo</p>

Fuente: Fernández Pérez, et al. Chest 2021;160(2): e97-e156.

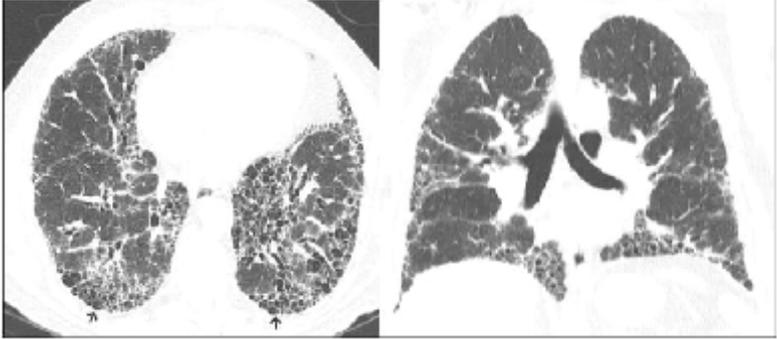
**Tabla 3. Diagnóstico tomográfico de NH Fibrótica.**

TACAR	NH FIBROTICA TIPICA	COMPATIBLE CON NH FIBROTICA	INDETERMINADO PARA NH FIBROTICA
Características	<p>Tomografía con signos de fibrosis más cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nódulos centrolobulillares pobremente definidos con atenuación de vidrio esmerilado profusos, que afectan todas las zonas pulmonares,</li> <li>Atenuación en mosaico con signo de tres densidades,</li> </ul> <p>Y</p> <p>Falta de características que sugieran un diagnóstico alternativo.</p>	<p>Tomografía con signos de fibrosis más cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vidrio esmerilado en parches o difuso.</li> <li>Nódulos centrolobulillares con atenuación de vidrio esmerilado en parches, no profuso.</li> <li>Atenuación en mosaico y atrapamiento de aire que no cumple criterios de NH fibrótica típica.</li> </ul> <p>Y</p> <p>Falta de características que sugieran un diagnóstico alternativo.</p>	<p>Tomografía con signos de fibrosis</p> <p>Sin otras características sugestivas de NH</p>

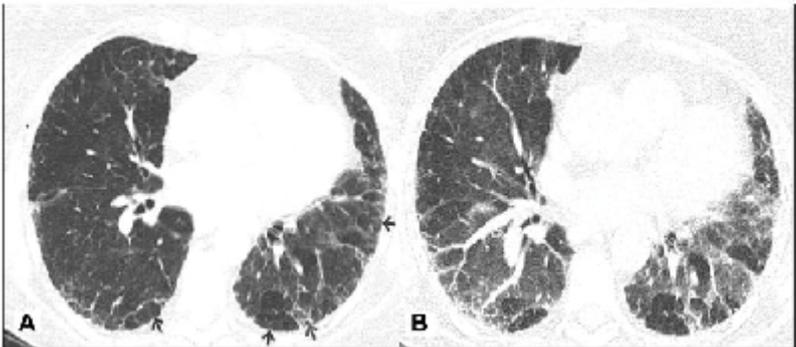
Fuente: Fernández Pérez, et al. Chest 2021;160(2): e97-e156.

Figura 2. Imágenes tomográficas de NH fibrótica.

NIU, PATRON INDETERMINADO PARA NH FIBROTICA



ATENUACIÓN EN MOSAICO Y ATRAPAMIENTO DE AIRE EN NH FIBRÓTICA



Fuente: Fernández Pérez, et al. *Chest* 2021;160(2): e97-e156.

## 10. ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS:

Los hallazgos anatomopatológicos de la NH se dividen en fibróticos y no fibróticos, de acuerdo con la presencia o ausencia de fibrosis en las muestras a estudiar.

### 10.1. CARACTERÍSTICAS DE LA NH NO FIBRÓTICA:

Las principales características de la Neumonitis por Hipersensibilidad No Fibrótica son: la presencia de un patrón de neumonía intersticial celular bronquiocéntrica, con preservación de la arquitectura pulmonar en la mayoría de las veces, además de un patrón de inflamación granulomatosa o granulomas necrotizantes mal formados con bronquiolitis crónica celular y ninguna característica que sugiera un diagnóstico alternativo. Se necesita esta triada de características para el diagnóstico definitivo de NH No Fibrótica por anatomopatología.

El compromiso intersticial es de distribución bronquiocéntrica, encontrándose proliferación de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y agregados linfoides, mayormente sin centro germinal. La hiperplasia linfoide peribronquiolar, puede deberse a neumonía intersticial linfoidea alejándose del diagnóstico de NH No Fibrótica. Puede además tener presencia de macrófagos alveolares espumosos, dentro de los espacios aéreos peribronquiolares, representando así una obstrucción de la vía aérea pequeña, presente en la NH No Fibrótica.

Además, existen los granulomas pobremente formados, que son un grupo de células epitelioides, además de macrófagos, representados como células gigantes multinucleadas, que se deben encontrar en el intersticio peribronquiolar. La diferencia con las demás enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis o la tuberculosis es debido a que, en estas patologías, los granulomas tienen una conformación más uniforme y pueden presentarse como granulomas bien formados.

El diagnóstico de la NH No Fibrótica probable se realiza mediante la presencia de la neumonía intersticial bronquiocéntrica y la bronquiolitis crónica, mas no de la presencia de granulomas pobremente formados. Asimismo, para diagnosticar NH No Fibrótica Indeterminada solo se necesita de neumonía intersticial bronquiocéntrica o bronquiolitis crónica asociada, faltando los otros hallazgos.

Ocasionalmente también puede hallarse focos de neumonía organizada o de metaplasia peribronquiolar, que señalan la presencia de fibrosis leve no distorsionante de la arquitectura pulmonar.

### 10.2. CARACTERÍSTICAS DE LA NH FIBRÓTICA.

La presencia de fibrosis es la principal característica que difiere de la NH No Fibrótica. La neumonía intersticial crónica y la bronquiolitis crónica son los hallazgos fundamentales que complican la fibrosis. A esto se añade la presencia de fibrosis subpleural y centroacinar que pueden relacionarse con las características de NIU, algunos lo denominaron el patrón de *NIU-like* o *tipo NIU*, para describir la superposición del patrón de fibrosis intersticial, sin embargo, al ser más homogéneo y, sobre todo, sin panalización, se asemejaría más a un patrón de *NINE-like*, conformando así la fibrosis en la vía aérea pequeña. Por otro lado, la presencia de metaplasia peribronquiolar, consiste en la remodelación debida a la fibrosis, que se extiende más allá de la luz bronquiolar, hasta el intersticio circundante de las paredes alveolares, hallazgo encontrado en los patrones de NH Fibrótico típico.

Para poder diferenciar a la NH Fibrótica, de las demás enfermedades con patrón fibrótico, desde el punto de vista de anatomopatología, se necesita identificar las lesiones fibróticas centroacinares y las demás características de la NH No Fibrótica. Estas características suelen observarse en el

tejido pulmonar menos fibrótico, para lo cual, se requiere a menudo la obtención de muestras de más de un sitio debido a que, un sitio puede mostrar hallazgos indistinguibles de una neumonía intersticial fibrótica, mientras que, si se le añade una muestra de otra localización, podría mostrar características típicas de la NH No fibrótica, incluidas aquellas que podrían ser características de la NH Fibrótica probable o indeterminada.

## 11. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NH continúa siendo un reto para el neumólogo. Se debe insistir en la búsqueda del antígeno causal, a través de una historia clínica detallada, eventualmente cuestionarios, investigando no solo los antígenos más frecuentes (aves, moho, etc.), sino también la ocupación, en forma detallada, además de pasatiempos (hobbies), vivienda, ambiente y medicamentos utilizados por el paciente, la evaluación requiere excluir causas alternativas de la enfermedad pulmonar, incluyendo exposición a drogas, polvos inorgánicos, enfermedades sistémicas y enfermedades idiopáticas.

Para el diagnóstico, la guía de ATS/JRS/ALAT enfatiza tres dominios:

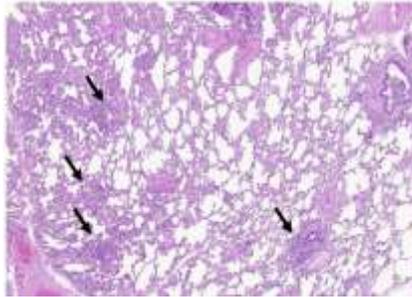
- a. Identificación de la exposición (historia clínica, con o sin cuestionario, medición de IgG contra el antígeno o test de específico de inhalación).
- b. Patrón Tomográfico Típico y
- c. Linfocitosis en el BAL (>30 %) o hallazgos histopatológicos compatibles.

Según la guía ALAT-ATS-JRS, la NH puede ser diagnosticada con alta confianza en pacientes con un antígeno identificado, una TACAR de tórax con patrón típico y linfocitosis mayor de 30 % en el BAL. Cualquier otra combinación de datos en la historia clínica, de hallazgo o no del antígeno, de patrón tomográfico compatible o indeterminado y presencia o ausencia de linfocitosis en el BAL, necesitará de evaluación por un Comité Multidisciplinario (CMD) que incluya al menos a Neumólogo, Radiólogo, Reumatólogo y Patólogo, para definir la necesidad de biopsia pulmonar.

Por otro lado, en 2021 la ACCP recomendó un algoritmo diagnóstico (Figura 3) para facilitar la evaluación de los sujetos con sospecha de NH, en el que se enfatiza que la confiabilidad diagnóstica de NH de diferentes contextos clínicos:

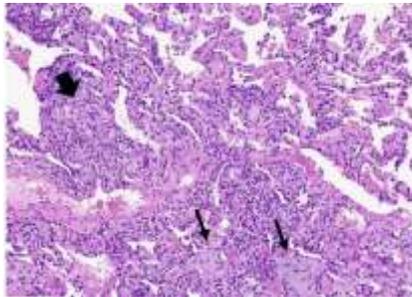
- En casos en los que se cuenta con una exposición identificable y hallazgos tomográficos típicos de NH se da diagnóstico confiable de NH y en este contexto la presencia de linfocitosis en el BAL probablemente no cambie esta certidumbre diagnóstica.
- En casos con exposición identificada, pero con tomografía compatible con NH y en ausencia de causas alternativas, la linfocitosis en el BAL puede apoyar un diagnóstico de alta confiabilidad de NH luego de una cuidadosa evaluación por un CMD.
- En casos con exposición indeterminada o no identificada, y con tomografía típica de NH, la linfocitosis en el BAL puede apoyar un diagnóstico de alta confiabilidad de NH luego de una cuidadosa evaluación por un CMD.
- En casos con tomografía compatible con NH, la probabilidad diagnóstica es mayor en los que tienen una exposición indeterminada que en los que no tienen identificada una exposición a antígeno. Sin embargo, en ambos casos se requiere valorar la posibilidad de realizar una biopsia pulmonar mediante VATS o Criobiopsia transbronquial, sobre todo en caso de ausencia de linfocitosis en el BAL, para mejorar la confiabilidad diagnóstica.
- En casos con baja probabilidad a los que se tuvo que realizar biopsia pulmonar, los hallazgos patológicos típicos de NH evaluados en un CMD, dan un diagnóstico confiable de NH.
- En casos con hallazgos patológicos indeterminados o compatibles con NH, un diagnóstico provisional de NH se puede realizar luego de una cuidadosa evaluación en un CMD.
- En casos con diagnóstico improbable de NH previo a la biopsia pulmonar y que tienen hallazgos patológicos típicos de NH, pueden tener un diagnóstico provisional de NH luego de una cuidadosa evaluación en un CMD.

**Figura 3. Distribución bronquiocéntrica con nódulos irregulares de inflamación crónica en bronquiolos.**



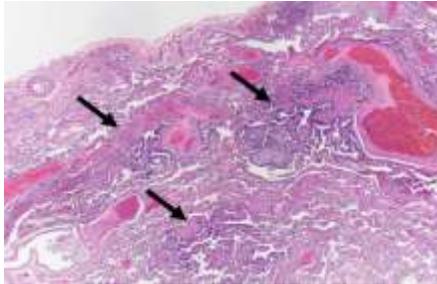
*Fuente: Fernández Pérez, et al. Chest 2021;160(2): e97-e156.*

**Figura 4. Granuloma pobremente formado señalado por flecha engrosada y Focos de neumonía organizada señaladas por flechas delgadas.**



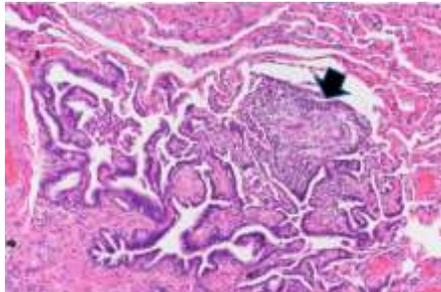
*Fuente: Fernández Pérez, et al. Chest 2021;160(2): e97-e156.*

**Figura 5. Metaplasia Peribronquiolar que afecta a cada uno de los bronquiolos en esta imagen.**



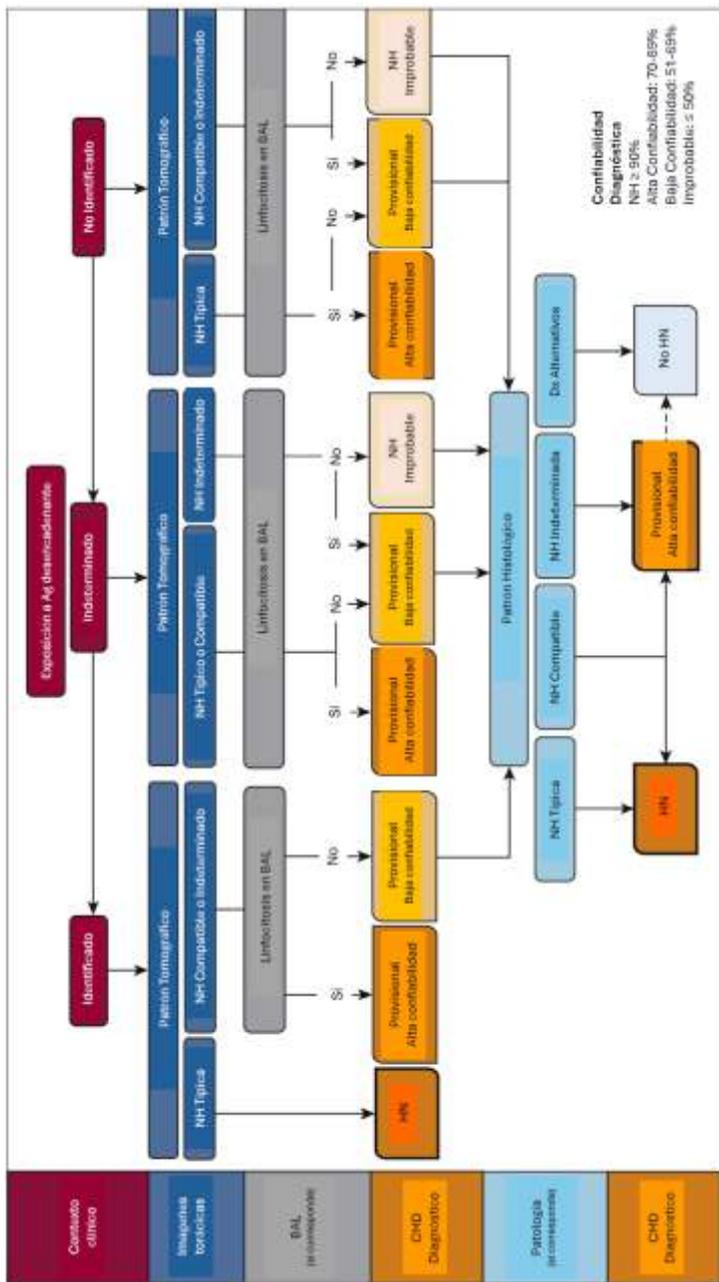
*Fuente: Fernández Pérez, et al. Chest 2021;160(2): e97-e156.*

**Figura 6. Paredes alveolares engrosadas son revestidas por epitelio bronquiolar. Se observa un granuloma no caseoso mal formado.**



*Fuente: Fernández Pérez, et al. Chest 2021;160(2): e97-e156.*

Figura 7. Algoritmo diagnóstico para NH - ACCP.



Fuente: Fernández Pérez, et al. *Chest* 2021;160(2): e97-e156

## TRATAMIENTO

### 1. MANEJO NO FARMACOLÓGICO.

#### Retiro del factor de exposición.

Es fundamental identificar y retirar de forma temprana el factor de exposición, puesto que la exposición permanente durante muchas horas, días, semanas o meses se asocia con una mayor disminución de la función pulmonar. No obstante, debemos recordar que identificar el antígeno específico, será muy difícil en la mayoría de los casos. Se describe, inclusive, que pese a realizarse el retiro del factor de exposición, pueden persistir los síntomas respiratorios, el deterioro de la función pulmonar y, además, podría observarse progresión tomográfica de las lesiones pulmonares.

### 2. MANEJO FARMACOLÓGICO.

**2.1. NEUMONITIS DE HIPERSENSIBILIDAD NO FIBRÓTICA:** Los antiinflamatorios e inmunosupresores inhiben el movimiento de los leucocitos y el acceso a los tejidos inflamados, interfiriendo en su función, además de interferir en la acción de los fibroblastos y las células endoteliales, y suprimir los factores humorales.

En los casos en los que se ha eliminado el antígeno desencadenante (o no se haya identificado) y la función pulmonar no está gravemente afectada, puede ser apropiado no iniciar el tratamiento, sin embargo, se debe asegurar el monitoreo cercano del paciente. Por otro lado, si pese al retiro del factor de exposición, el paciente presenta deterioro grave de la función pulmonar o enfermedad progresiva, se debe considerar el uso de corticosteroides.

Se recomienda manejo inicial con prednisona oral en dosis de 0,5 a 1 mg/kg durante un período de 8 a 10 semanas hasta alcanzar mejoría o la estabilización de la enfermedad. Luego, puede introducirse un agente ahorrador de esteroides, como micofenolato (MMF) o azatioprina (AZA), para evitar tratamientos prolongados que lleven a efectos secundarios a largo plazo. Luego, reducir progresivamente el esteroide a dosis mínimas y suspenderlo por completo, cuando se logre la estabilización de la EPI.

**2.2. NEUMONITIS DE HIPERSENSIBILIDAD FIBRÓTICA:** El curso de la enfermedad es dinámico. En casos de NH fibrótico grave o progresivo, se puede considerar iniciar terapia inmunosupresora hasta alcanzar la estabilidad clínica de la enfermedad, con monitoreo periódico (pruebas funcionales, imagenológicas), que permitan incrementar o disminuir la dosis de los medicamentos.

- a. **Terapias inmunomoduladores** incluyen corticosteroides sistémicos, micofenolato de mofetilo (MMF), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX), ciclofosfamida (CYC) y rituximab (RTX).
  - **Micofenolato (MMF):** Su acción inmunosupresora inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, con efecto citostático sobre los linfocitos, comportándose como agente ahorrador de esteroides (1ra. línea).
  - **Azatioprina (AZA):** Actúa inhibiendo la síntesis de purinas y la replicación del ADN en los linfocitos. Efecto potencial de mejora de FVC y DLCO con disminución de requerimientos de prednisona (2da línea).
  - **Metotrexate (MTX):** Análogo del folato que interfiere con la síntesis de purinas y pirimidinas con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.
  - **Ciclofosfamida (CYC):** Inmunosupresor alquilante, útil como terapia de rescate. (de tercera línea por ser más inmunosupresor y tóxico)
  - **Rituximab (RTX):** Anticuerpo monoclonal que afecta directamente a los CD20 de los linfocitos B, poca evidencia (tercera línea). No existen pautas estandarizadas de

manejo de las HP fibróticas, siguiéndose las recomendaciones extrapoladas del tratamiento de las EPI fibrosantes.

En situaciones de enfermedad grave con requerimiento de oxígeno, podrían usarse los ahorradores de esteroides (MMF/AZA) por adelantado, sin prednisona, siempre y cuando se corrobore la ausencia de progresión rápida de la enfermedad o que existan contraindicaciones para el uso de esteroides, aunque esta conducta está actualmente en controversia, por poca evidencia a favor o en contra.

En pacientes con deterioro fisiológico significativo, no se recomienda el retiro temprano o suspensión total de terapia inmunosupresora, ya que puede inducir la presentación de una exacerbación aguda o progresión rápida de enfermedad con desenlace fatal.

De usarse la terapia inmunosupresora por más de 2 meses, debe considerarse la cobertura profiláctica para *Pneumocystis Jiroveci* (PJP), en especial, cuando se usan dosis de prednisona mayores a 25 mg/día. No se recomienda la profilaxis para PJP, en pacientes que reciben un único agente inmunosupresor no esteroide, con excepción de la CYC.

- b. **Terapia antifibrótica:** se recomienda el uso de terapia antifibrótica para retardar su progresión, actualmente se administra ante la presencia de Fibrosis Pulmonar Progresiva
  - **Nintedanib:** Es un inhibidor de la tirosina quinasa intracelular (PDGF, el receptor de VEGF y el receptor FGFR) que bloquea las vías de señalización celular implicadas en la progresión de la fibrosis.

Cuándo iniciar: Si la Neumonitis de Hipersensibilidad es Fibrótica y Progresiva, presentando 2 de estos 3 criterios dentro del último año, sin otra explicación, como son: 1) Empeoramiento de los síntomas respiratorios; 2) Evidencia de progresión funcional (absoluta declinación de CVF > 5% predicho dentro del año del seguimiento o la absoluta declinación del DLCO > del 10 % del predicho dentro del año de seguimiento); o, 3) Evidencia de progresión radiológica (p. ej. incremento de la severidad de las bronquiectasias o bronquiloectasias, nueva reticulación fina), se puede iniciar Antifibróticos. En estos casos solo existe aprobación para Nintedanib. (Estudio INBUILD).

Objetivo: Minimizar la disminución anual de la capacidad vital forzada (FVC) (estudio INBUILD).

Dosis: 150 mg dos veces al día

Reacciones adversas medicamentosas (RAM): diarrea es el efecto secundario más común (60%-76%), elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST), también puede presentarse en un porcentaje menor.

Exámenes de control: monitorizar con pruebas de función hepática mensual los primeros 3 meses, luego cada 3 a 4 meses durante el tratamiento. De presentar efectos secundarios, excluir medicamentos, con descarte de infecciones concomitantes y buscando reducir la dosis a 100 mg dos veces al día. En caso extremo, suspensión temporal.

- **Pirfenidona:** Reduce la progresión fibrótica, pues afecta la proliferación de fibroblastos, proteínas y citoquinas relacionadas con la fibrosis, incluidas TGF- $\beta$  y TNF- $\alpha$ . De esta manera, se postula que puede enlentecer la disminución de la FVC (estudio RELIEF, ensayo interrumpido por bajo reclutamiento).

Dosis: 3 tabletas 267 mg tres veces al día, con incremento gradual de dosis por semana según tolerancia, hasta alcanzar la dosis recomendada: 801 mg cada 8 h (2403 mg /24 h).

RAM: Náuseas, vómitos, anorexia y sarpullido son los efectos secundarios más frecuentes. También pueden presentarse elevaciones de ALT y AST.

Exámenes de control: Pruebas de función hepática mensual durante 6 meses, luego trimestralmente. Si se producen efectos secundarios, se puede considerar reducción de la dosis.

### **3. OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS.**

#### **3.1. EXACERBACIÓN:**

La neumonitis por hipersensibilidad fibrótica, en el curso de la enfermedad, puede presentarse con episodios de deterioro rápido, caracterizado por el empeoramiento de la disnea y nuevas imágenes radiológicas, que requieren manejo hospitalario. Entre ellas se encuentran: la exacerbación aguda (EA), neumonía, neumotórax, tromboembolismo pulmonar, falla cardíaca congestiva, etc.

La exacerbación aguda, se caracteriza por un empeoramiento de la disnea en menos de 1 mes, nuevos infiltrados pulmonares bilaterales, sin evidencia de infección u otras causas alternativas de disnea. Idealmente, se debería evitar en lo posible las exacerbaciones a través de las medidas generales de manejo de la enfermedad (vacunas, manejo de comorbilidades, infecciones, etc.). Hasta la fecha no existen recomendaciones firmes para el manejo de la EA, pero se ha descrito que los pacientes con NH fibrótica tienen más posibilidades de presentar neumonía organizada (OP) a nivel histopatológico, que podría predisponer a una mejor respuesta a los corticoides, a diferencia de los que presentan daño alveolar difuso (DAD). Por ello, se sugiere el uso de pulsos de metilprednisolona (500 - 1.000 mg/día por 3 días consecutivos y, luego, 1 mg/kg/día.), aunque no existe evidencia precisa de dosis, ni de tiempo de uso del medicamento.

Respecto al uso de los antibióticos, se sugiere su uso empírico hasta descartar cuadros de sobreinfección durante el manejo de la exacerbación. Se sugiere brindar soporte oxigenatorio a flujos adecuados, en aquellos pacientes con hipoxemia y disnea, e incluso, considerar el uso de opiáceos en cuadros de disnea grave. No existen recomendaciones sobre terapias de apoyo avanzado (Ventilación mecánica invasiva o no invasiva), pero si se llegase a usar, considerar niveles bajos a moderados de PEEP para ventilar a un paciente con una EPI fibrosante.

#### **3.2. REHABILITACIÓN PULMONAR.**

Al ser la NH fibrótica una EPI fibrosante, se recomienda instaurar la rehabilitación pulmonar, puesto que podría mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio, mejoría de la distancia de recorrido de 6 minutos, y la calidad de vida de los pacientes sintomáticos.

En base a estudios de cohorte retrospectivos, se plantea que aquellos pacientes con EPI fibrosante, que presentaron mejora en el rendimiento físico durante la rehabilitación pulmonar, tuvieron una mejor supervivencia, aunque no existe evidencia sólida sobre el mejor régimen de entrenamiento, dentro de la Rehabilitación Pulmonar.

#### **3.3. OXIGENOTERAPIA.**

La hipoxemia crónica en reposo, como la desaturación de oxígeno durante la actividad física, la cual se evidencia por una disnea incapacitante, suele ser parte de la clínica de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) en Fase Fibrótica y Avanzada, como suele

sucedir en una Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica Severa, y muchos de ellos pueden presentar una supervivencia media de menos de un año.

Es por ello que el papel de la oxigenoterapia va ser parte del tratamiento y manejo del paciente con EPID (Neumonitis por Hipersensibilidad en Fase Fibrótica), en mejora de la calidad de vida del paciente. En el caso del uso de la oxigenoterapia a largo plazo, esta se sustenta en dos ensayos controlados aleatorizados (ECA), realizados en EPOC, los cuales demostraron un aumento en la supervivencia en aquellos con hipoxemia severa en reposo, que fueron manejados con oxígeno suplementario durante mínimo 15 horas/día. Por otro lado, no se han encontrado otros ECA que hayan explorado el uso de oxigenoterapia a largo plazo en EPID. A pesar de la evidencia limitada, las directrices internacionales con respecto al EPID, indican el uso de oxigenoterapia a largo plazo durante al menos 15 horas diarias.

Las indicaciones de oxigenoterapia crónica se recomiendan en los casos de EPID con hipoxemia crónica grave, caracterizado por:

- PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg o Saturación de Oxígeno (SpO<sub>2</sub>) < 88%
- PaO<sub>2</sub> 56–59 mm Hg o SpO<sub>2</sub> = 89 % asociada a Edema, Hematocrito Alto (>55 %) o P pulmonar evidenciado en el Electrocardiograma (Hipertensión Pulmonar)

Es importante resaltar que la mayoría de los pacientes con EPID tienen comorbilidades pulmonares, cardíacas u otras entidades que empeorarían la hipoxemia crónica.

Una de las condiciones más prevalentes en EPID es la hipertensión pulmonar, por lo que debe ser estudiada, y aquellos que la presenten, deberán realizarse estudios complementarios para descartar de desaturación de oxígeno para indicarse oxígeno suplementario si fuera necesario.

Con respecto al uso de oxígeno ambulatorio, se sabe que el uso de oxígeno durante un ejercicio máximo o casi máximo mejora la saturación de oxígeno, la escala de disnea y ciertos parámetros del ejercicio (tiempo del ejercicio y carga de trabajo máximo). Es por ello que, para su indicación, esta se fundamenta a partir de estudios de esfuerzos casi máximos, como el caminar a un ritmo habitual en un Test de Caminata de 6 minutos (6MWT), ya que la mayoría de las actividades realizadas en la vida cotidiana se dan a niveles de esfuerzos casi máximos, observándose que la desaturación durante un Test de Caminata de 6 minutos, se relaciona a un mayor riesgo de mortalidad en la EPID.

La normativa actual de la ATS recomienda iniciar oxigenoterapia de uso ambulatorio, en aquellos pacientes con EPID con hipoxemia de esfuerzo grave definido con SatO<sub>2</sub> < o= 88 %. Se indica el uso de oxigenoterapia con líquido portátil, para pacientes que requieren >3 L/min con actividad física y que se movilicen fuera de casa.

El uso de oxigenoterapia ambulatoria mejora la saturación de oxígeno, en la distancia recorrida en una prueba de caminata de 6 minutos y mejora la escala de disnea.

En el caso del uso de la oxigenoterapia nocturna, ciertos estudios sobre la hipoxemia nocturna en la EPID son pequeños y retrospectivos, siendo escasos los estudios que analizan directamente el impacto de la oxigenoterapia nocturna en la EPI.

## REFERENCIAS.

- Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji AZ, Johannson KA. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020; 56(2):2000206.
- Barnes H, Johannson KA. Management of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2021;42(2):311-319.
- Churg A. Hypersensitivity pneumonitis: new concepts and classifications. *Mod Pathol*. 2022;35(Suppl 1):15–27.
- Clark KP, Degenholtz HB, Lindell KO, Kass DJ. Supplemental Oxygen Therapy in Interstitial Lung Disease: A Narrative Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(11):1541-49.
- Copeland CR, Lancaster LH. Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD). *Front Med*. 2021;8:743977.
- Cordeiro R, Nunes A, Smith O, Renzoni EA. Oxygen in interstitial lung diseases. *Breathe (Sheff)*. 2023;19(1):220271.
- Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(2):e97-e156.
- Fernández-Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johannson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(2):e97-e156.
- Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2022; 31: 210169.
- Kang HK, Song JW. Progressive Pulmonary Fibrosis: Where Are We Now? *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2024;87(2):123-133.
- Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res*. 2021;22(1):152.
- Kershaw CD, Batra K, Torrealba JR, Terada LS. Characteristics and evaluation of acute exacerbations in chronic interstitial lung diseases. *Respir Med*. 2021;183:106400.
- Macaluso C, Boccabella C, Kokosi M, Sivarasan N, Kouranos V, George PM, et al. Short-term lung function changes predict mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology*. 2022;27(3):202-208.
- Martin TR, Raghu G, Maunder RJ, Springmeyer SC. The effects of chronic bronchitis and chronic air-flow obstruction on lung cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):254–60.
- Matiz Bueno CE. Neumonitis por Hipersensibilidad. *Rev Colomb Neumol*. 2021;33(2):37-50.

- Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Bois du RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):1004–14.
- Mullin ML, Churg A, Ryerson CJ. Management of fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2022;28(5):421-31.
- Perez-Bejarano D. Neumonitis por hipersensibilidad fibrótica: reporte de casos y propuesta de fuentes de exposición en nuestro medio. *Rev cient cienc salud.* 2023;5:e5204.
- Prior TS, Walscher J, Gross B, Bendstrup E, Kreuter M. Clusters of comorbidities in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res.* 2022;23:368.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69.
- Ramadurai D, Riordan M, Graney B, Churney T, Olson AL, Swigris JJ. The impact of carrying supplemental oxygen on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Respir Med.* 2018;138-32-37.
- Tzilas V, Tzouveleakis A, Bouros D. Hypersensitivity pneumonitis: the first diagnostic guidelines. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):955-57.
- Van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221117002.



**NIGXA PERU**

**TU SALUD  
NUESTRA  
PRIORIDAD**



**Somos mucho más que un  
servicio**



**APOYO**

Brindamos terapia psicológica y física.



**CALIDAD**

Garantía de calidad en todos nuestros productos.



**ENVÍOS**

Entrega rápida y segura a nivel nacional.



**ASESORÍA**

Te ayudamos en cualquier consulta o duda sin ningún costo adicional.

## Sobre nosotros

Contamos con más de **10 años** de experiencia poniendo al alcance de nuestros pacientes la **mejor opción** para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar.

Nuestro objetivo es brindarles una atención integral que les permita mejorar su calidad de vida y su bienestar.

**PIRFENIDONA**

200mg

400mg

600mg



100mg

150mg



**NINTEDANIB**



**Sociedad  
Peruana  
de Neumología**