



**FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA**

**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

**TÍTULO DE LA GUÍA:**                    **FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (IFP)**

**RESPONSABLE DE LA ELABORACIÓN:**    **Mauricio González**  
Especialista en Neumología

**FECHA DE ENTREGA ORIGINAL:**            Febrero de 2006

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:**            Marzo de 2008

**VIGENCIA:**                                            DOS AÑOS

**RESPONSABLES GENERALES:**                    Departamento Médico  
Departamento de Educación y Docencia

## FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA (IPF)

### DEFINICIÓN.

La IFP es una forma de neumonía intersticial crónica limitada al pulmón, caracterizada por disnea progresiva, tos crónica, alteración funcional restrictiva y el patrón histológico de la neumonía intersticial usual (NIU) en la biopsia pulmonar. La etiología es desconocida. Ocurre más frecuentemente en hombres, usualmente de edad media (40-70 años).

### NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN.

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) pertenece al grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas. La clasificación aceptada de estas neumonías intersticiales idiopáticas incluye las siguientes *entidades clínico patológicas*: 1) Fibrosis Pulmonar idiopática (IPF); 2) Neumonía intersticial no específica (NSIP); 3) Neumonía criptogénica organizada (COP); 4) Neumonía intersticial aguda (AIP); 5) Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (RB-ILD); 6) Neumonía intersticial descamativa (DIP); 7) Neumonía intersticial linfoide (LIP).

### DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de las neumonías intersticiales crónicas requiere de una integración de las características clínicas, tomográficas y patológicas. Estas entidades clínico patológicas tienen una apariencia en la histología que se denomina “patrón histopatológico”. Para la IPF, este patrón histopatológico es la neumonía intersticial usual (UIP).

El *diagnóstico definitivo* de la IPF incluye el diagnóstico histológico de la NIU y lo siguiente:

1. Exclusión de causas conocidas de enfermedad intersticial como toxicidad por drogas, exposición ocupacional y enfermedad del colágeno.
2. Pruebas de función pulmonar con evidencia de restricción (reducción de la capacidad vital frecuentemente con aumento de la relación VEF<sub>1</sub>/CVF) y/o alteración del intercambio gaseoso (aumento de la P(A-a)O<sub>2</sub> en reposo o en ejercicio o disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono)
3. Anormalidades compatibles con diagnóstico en la radiografía o la TAC de tórax

En presencia de los criterios mayores y al menos tres criterios menores que sugiere el diagnóstico de IPF podría no requerirse una biopsia pulmonar (toracotomía o torascopía) (Tabla 1).

**Historia clínica y examen físico:** Esta enfermedad ocurre usualmente en hombres mayores de 50 años con un cuadro insidioso de disnea, que es el síntoma predominante y tos que puede ser seca o con producción de esputo mucoide. Al examen físico, en la mayoría de pacientes (80%) se encuentran estertores finos inspiratorios bibasales, los cuales aumentan al progresar la enfermedad. Otros hallazgos son hipocratismo digital (25-70%) y en fases tardías cianosis y signos de cor pulmonale. No se observa compromiso extrapulmonar, aunque es frecuente la pérdida de peso, el malestar y la fatigabilidad.

**Laboratorio:** No hay exámenes específicos de esta entidad. Puede observarse eritrocitosis, elevación de la VSG, la deshidrogenasa láctica (LDH) e hipergamaglobulinemia. Se pueden encontrar el 10-20% de los pacientes títulos bajos de ANAS y factor reumatoide.

**Radiografía del tórax:** La radiografía de tórax simple continúa siendo importante para el diagnóstico, caracterización y seguimiento de los pacientes con enfermedad intersticial. Entre el 70-90% de los pacientes con enfermedad intersticial diagnosticada histopatológicamente tienen una placa del tórax anormal e incluso, en algunos pacientes puede haber anomalías radiológicas antes de la aparición de síntomas o de anomalías fisiológicas. Las limitaciones son su baja sensibilidad en enfermedad temprana por lo que una radiografía normal no descarta enfermedad intersticial. En el seguimiento de las enfermedades intersticiales, la pérdida de volumen un indicativo de progresión de la enfermedad restrictiva o de la debilidad muscular respiratoria.

Lo más característico es la presencia de infiltrados reticulares periféricos de predominio en las bases pulmonares. Estos infiltrados son usualmente bilaterales y simétricos y están asociados a disminución del volumen pulmonar. El diagnóstico diferencial es con la asbestosis y las enfermedades del colágeno (esclerodermia, o artritis reumatoide). La presencia de infiltrados alveolares o adenomegalias mediastinales sugieren otros diagnósticos.

**Tomografía computadorizada de tórax de alta resolución:** Permite visualizar con mejor detalle las estructuras pulmonares como pequeños vasos y bronquios y los septos interlobulillares. Es muy útil en el diagnóstico diferencial ya que permite hacer énfasis en la distribución anatómica y reconoce más claramente el patrón radiológico de la enfermedad. Algunas características de la localización de los infiltrados en la TAC son útiles para el diagnóstico diferencial.

En la IPF se observan infiltrados reticulares en parches de localización subpleural y de predominio en las bases. Puede observarse vidrio esmerilado pero en extensión limitada. La presencia de esta anomalía en más de un 30% del pulmón sugiere otras entidades como la neumonía intersticial desquamativa (DIP). En pacientes con compromiso avanzado se observan bronquiectasias y bronquiolocistias de tracción y panal de abejas subpleural. No es claro el papel del vidrio esmerilado como predictor de actividad de la enfermedad.

**Pruebas de función pulmonar:** La mayor anomalía fisiológica es la alteración ventilatoria restrictiva por el desplazamiento de la curva de presión volumen hacia abajo y hacia la derecha en comparación con la de los sujetos normales. Hay una disminución de la distensibilidad pulmonar la cual es explicada por varios mecanismos: Pérdida del volumen pulmonar (el más importante), disminución de la distensibilidad alveolar, reducción del tamaño alveolar, cambio en las propiedades elásticas del pulmón y aumento de la tensión superficial secundaria a anomalías del surfactante. Estas anomalías funcionales son típicas en la enfermedad pulmonar intersticial difusa, pero no son específicas de ninguna enfermedad en particular. Las principales aplicaciones de las pruebas de función pulmonar son: Diagnóstico, determinación de la severidad de la enfermedad, establecimiento del pronóstico, monitorización de la respuesta al tratamiento y monitorización de la progresión de la enfermedad

*Volúmenes pulmonares y flujos.* La alteración ventilatoria típica es de tipo restrictivo con disminución de la capacidad pulmonar total (CPT) y de la capacidad vital (CV). La capacidad residual funcional aunque también está disminuida, lo es en menor proporción que la CV. La

CPT es usualmente menos afectada debido a la preservación de la fuerza muscular respiratoria y del retroceso elástico de la pared del tórax, mecanismos que determinan este volumen. Usualmente el volumen residual (VR) se encuentra preservado determinado que la relación VR/CPT este normal o aumentada. La no disminución del VR se podría explicar por coexistencia de enfermedad de la vía aérea pequeña (asociada a la enfermedad o al tabaco). La relación  $VEF_1/CVF$  y los flujos espiratorios (ej,  $FEF_{25-75}$ ) en general se encuentran conservados descartando alteración obstructiva. Se pueden presentar en ocasiones patrones funcionales atípicos con preservación de volúmenes pulmonares en pacientes fumadores.

*Intercambio gaseoso, difusión de monóxido de carbono y ejercicio.* En los gases arteriales es característico la presencia de hipoxemia y aumento de la diferencia alveolo arterial de oxígeno con niveles de  $PaCO_2$  dentro de rango normal. Típicamente la difusión de monóxido de carbono se encuentra reducida en estos pacientes. Los mecanismos involucrados en la alteración del intercambio gaseoso son la alteración en la difusión, el corto circuito de derecha a izquierda y en mayor grado a la alteración en la relación ventilación perfusión debido a la distribución de la enfermedad en parches con distribución no uniforme de la ventilación. Durante el ejercicio se hace más evidente la hipoxemia y se observan otras anormalidades como la reducción del consumo de oxígeno máximo, la disminución de la reserva respiratoria, la presencia de un patrón respiratorio con altas frecuencias respiratorias y volúmenes corrientes bajos y mayor disnea a trabajo submáximo.

**Broncoscopia y BAL:** El lavado broncoalveolar tiene limitada utilidad diagnóstica. Su principal uso es como herramienta para descartar otras patologías como malignidad, infección, sarcoidosis, neumonía eosinofílica e histiocitosis X. No es claro el valor del conteo celular como seguimiento de la enfermedad o el conteo alto de linfocitos como marcador pronóstico favorable de la enfermedad.

**Biopsia pulmonar:** La biopsia pulmonar abierta o por toracoscopia es la mejor forma de obtención de muestras para patología por lo que se recomienda en pacientes con sospecha clínica y sin contraindicaciones para cirugía. Es particularmente importante en pacientes con características clínicas, radiológica o funcionales atípicas por la mayor probabilidad de encontrar patrones histológicos diferentes a la NIU con el consiguiente cambio de enfoque clínico, tratamiento y pronóstico. Las biopsias transbronquiales son de poca utilidad diagnóstica. Pueden no confirmar el diagnóstico de NIU o por su tamaño incapaces de determinar el grado de fibrosis o inflamación. De otra forma podrían servir para la exclusión de otras enfermedades. El patrón histológico de UIP no es específico de la fibrosis idiopática (tabla 2).

El “*pulmón en panal de abejas*” indica enfermedad irreversible y terminal. En este patrón histológico hay disrupción de la arquitectura del pulmón por tejido fibroso y formación de quistes sin capacidad de intercambio gaseoso.

**Diagnóstico diferencial:** Es con otras enfermedades intersticiales, especialmente las otras neumonías intersticiales crónicas (tabla 3).

## **MANEJO.**

**Tratamiento.** La IFP es una entidad que progresa de forma insidiosa y no hay remisiones espontáneas. La mortalidad promedio es de 2 a 4 años. Los tratamientos actuales están enfocados en suprimir el componente inflamatorio y hasta la actualidad ninguno ha probado su efectividad en alterar el curso de la enfermedad. Los tratamientos más comunes son los esteroides, las drogas inmunosupresoras (azatioprina y ciclofosfamida) y los agentes antifibroticos (D-penicilamina y colchicina) usados solos o en combinación.

Actualmente se sugiere terapia combinada (esteroide más azatioprina o ciclofosfamida) en los siguientes esquemas: Prednisona: Iniciar con 0.5 mg/kg/día por 4 semanas, luego 0.25 mg/kg/día por 8 semanas y finalmente 0.125 mg/kg/día por 8 semanas. Azatioprina: dosis de 2-3 mg/kg/día (máximo 150 mg/día). Se debe iniciar con 25-50 mg y aumentar 25 mg/semana. Ciclofosfamida: Dosis de 2 mg/kg/día (máximo 150 mg/día). Iniciar 25-50 mg y aumentar 25 mg/semana. La duración del tratamiento es de seis meses si no hay efectos adversos serios, momento en el cual se debe reevaluar la enfermedad (tablas 4,5 y 6). Si en este tiempo hay progresión de la enfermedad hay tres alternativas. Suspender todo el tratamiento, continuar prednisolona y cambiar el agente citotóxico o considerar terapia alterna. Si a los seis meses hay mejoría o estabilización se debe continuar igual medicación y realizar nueva evaluación a los doce meses. Si en este momento hay progresión se puede suspender el tratamiento o considerar terapia alterna.

Si a los seis meses iniciales, por el contrario hay mejoría o estabilización de la enfermedad se debe continuar igual medicación. Luego de 18 meses el tratamiento se debe individualizar según respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. Si hay evidencia objetiva de mejoría o estabilización se debe continuar el tratamiento indefinidamente.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS), and European Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
2. Katzenstein AA, Myers JL. State of the Art. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-15.
3. American Thoracic Society / European Thoracic Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
4. King T. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:268-79.
5. Cushley MJ, Davison AG, du Bois RM, Egan J, Flower CDR, Gibson GJ et al. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in Adults. British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 1999;54(Suppl 1):S1-S30.
6. Schwarz MI, King TE. Principles and approach to the patient with interstitial lung disease. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000: 1649-70.
7. Du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2000;18:43-55S.

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de FPI**

<p><b>Criterios mayores</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Exclusión de causas conocidas de enfermedad intersticial como toxicidad por drogas, exposición ocupacional y enfermedad del colágeno.</li><li>2. Pruebas de función pulmonar con evidencia de restricción (reducción de la capacidad vital frecuentemente con aumento de la relación VEF<sub>1</sub>/CVF) y/o alteración del intercambio gaseoso (aumento de la P(A-a)O<sub>2</sub> en reposo o en ejercicio o disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono)</li><li>3. Infiltrados reticulares bibasales con mínimo vidrio esmerilado en un TAC de alta resolución.</li><li>4. Biopsia transbronquial o lavado broncoalveolar (BAL) descartando diagnósticos diferenciales</li></ol>
<p><b>Criterios menores</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Edad mayor a 50 años</li><li>2. Inicio insidiosos de disnea en ejercicio no explicada por otras causas</li><li>3. Duración de la enfermedad <math>\geq</math> a 3 meses</li><li>4. Estertores inspiratorios bibasales finos (tipo “velcro”)</li></ol>

**Tabla 2. Condiciones clínicas asociadas a neumonía intersticial usual.**

Fibrosis pulmonar idiopática Enfermedad colágeno vascular Toxicidad por drogas Neumonitis de hipersensibilidad Asbestosis Fibrosis pulmonar idiopática familiar Síndrome de Hermansky-Pudlak
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabla 4. Criterios de respuesta con el tratamiento**

Dos o más de los siguientes criterios en dos visitas consecutivas en un periodo de 3-6 meses
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Disminución de los síntomas</li><li>2. Disminución de las anomalías radiológicas (Rx de tórax o TAC)</li><li>3. Mejoría funcional (dos o más)<ol style="list-style-type: none"><li>a. Aumento CVF o CPT <math>\geq</math> 10% o 200 ml</li><li>b. Aumento DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 15% o 3 ml/min/mmHg</li><li>c. Normalización o mejoría de la SpO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 4% o la PaO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 4 mmHg durante una prueba de ejercicio cardiopulmonar</li></ol></li></ol>

**Tabla 5. Criterios de estabilidad con el tratamiento**

Dos o más de los siguientes criterios en dos visitas consecutivas en un periodo de 3-6 meses
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Aumento CVF o CPT &lt; 10% o 200 ml</li><li>2. Aumento DL<sub>CO</sub> &lt; 15% o 3 ml/min/mmHg</li><li>3. Mejoría en la SpO<sub>2</sub> &lt; 4% o la PaO<sub>2</sub> &lt; 4 mmHg durante una prueba de ejercicio cardiopulmonar</li></ol>

**Tabla 6. Criterios de falla con el tratamiento**

Luego de seis meses de tratamiento
1. Aumento de síntomas, especialmente tos o disnea
2. Aumento de las anomalías radiológicas (Rx de tórax o TAC), especialmente aparición de “panal de abejas” o hipertensión pulmonar
3. Deterioro funcional (dos o más) <ol style="list-style-type: none"><li>a. Disminución CVF o CPT <math>\geq</math> 10% o 200 ml</li><li>b. Disminución DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 15% o 3 ml/min/mmHg</li><li>c. Disminución de la SpO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 4% o la PaO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 4 mmHg durante una prueba de ejercicio cardiopulmonar</li></ol>

Diagnóstico clínico, radiológico, patológico	IPF	NSIP	COP	AIP	DIP, RB-ILD	LIP
<b>Duración enfermedad</b>	Crónica (>12 meses)	Subaguda / crónica (meses a años)	Subaguda (< 3 meses)	Aguda (1-2 semanas)	Subaguda (semanas a meses)	Crónica (> 12 meses)
<b>Frecuencia del diagnóstico</b>	47-64%	14-36%	4-12%	< 2%	10-17%	Rara
<b>TACAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal, subpleural y periferia</li> <li>• Opacidades reticulares</li> <li>• Panal de abejas</li> <li>• Bronquiectasias bronquioloectasias</li> <li>• Distorsión arquitectura</li> <li>• Vidrio esmerilado focal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal, subpleura, periferia, simétrico</li> <li>• Vidrio esmerilado</li> <li>• Consolidación (raro)</li> <li>• Perdida volumen LsIs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subpleural o peribronquial</li> <li>• Consolidación en parches</li> <li>• Nódulos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difuso, bilateral</li> <li>• Opacidades en vidrio esmerilado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIP: Vidrio esmerilado difuso en zonas media e inferior</li> <li>• RB-ILD: Engrosamiento bronquial, nódulos centrilobulillares, vidrio esmerilado en parches</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difuso</li> <li>• Nódulos centrilobulillares</li> <li>• Vidrio esmerilado</li> <li>• Engrosamiento septal y broncovascular</li> <li>• Quistes de pared delgada</li> </ul>
<b>Patrón histológico</b>	Neumonía intersticial usual	NSIP	Neumonía organizada	Daño alveolar difuso	DIP, RB-ILD	LIP
<b>Tratamiento</b>	Pobre respuesta	Respuesta a corticoides	Respuesta a corticoides	No respuesta a corticoides	Dejar cigarrillo Respuesta a corticoides	Respuesta a corticoides
<b>Pronóstico</b>	Mortalidad 50-80% a 5 años	Mortalidad <10% 5 años	Mortalidad rara	Mortalidad 60% < 6 meses	Mortalidad 5% en 5 años	No bien definido