

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Tratamiento de la Fibrosis Pulmonar

## Pirfenidona

### Fibrosis Pulmonar Idiopática y Fibrosis Pulmonar Progresiva en Adultos

University of Washington Medical Center-Montlake Campus, Seattle, EE.UU.

**American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**  
205(9):18-47, May 2022



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Fibrosis Pulmonar Idiopática y Fibrosis Pulmonar Progresiva en Adultos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SICC sobre la base del artículo

## Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

de

Raghu G, Remi-Jardin M, Wilson K y colaboradores

integrantes de

University of Washington Medical Center-Montlake Campus, Seattle, EE.UU.;  
University of Lille, Lille, Francia, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 30 páginas, fue editado por

**American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**  
205(9):18-47, May 2022

**Esta guía de prácticas clínicas, que representa la actualización 2022, revisa las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar progresiva, enfermedades con deterioro funcional pulmonar progresivo y que suelen tener mal pronóstico.**

## Introducción y objetivos

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una neumopatía crónica, intersticial y fibrosante, de causa desconocida, asociada con características radiológicas e histológicas de neumonía intersticial. Aparece principalmente en adultos mayores, se caracteriza por disnea y deterioro funcional pulmonar progresivo, y conlleva mal pronóstico. La FPI se considera dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) que pueden presentar evolución hacia fibrosis pulmonar progresiva (FPP). Los criterios diagnósticos y el tratamiento de la FPI son revisados periódicamente por grupos de expertos de las principales sociedades científicas involucradas en la elaboración de normas de prácticas clínicas.

Esta guía de práctica clínica representa la actualización 2022 sobre FPI y FPP de un comité internacional de expertos pertenecientes a la *American Thoracic Society* (ATS), la *European Respiratory Society* (ERS), la *Japanese Respiratory Society* (JRS) y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). La actualización abarca la evidencia generada sobre criterios diagnósticos, características radiológicas e histopatológicas, criobiopsia pulmonar transbronquial (CBPT), pruebas de clasificación genómica, abordajes terapéuticos, antiácidos, cirugía antirreflujo y antifibróticos.

## Métodos

El documento contiene partes narrativas, generadas a partir de consensos, y recomendaciones sobre temas específicos, formuladas de acuerdo con el abordaje GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).

El comité estuvo compuesto por expertos internacionales multidisciplinarios, especialistas en EPI, metodólogos y representantes de pacientes. Los criterios histopatológicos y radiológicos de FPI y de FPP fueron actualizados

por consenso. Los temas específicos (CBPT, pruebas genómicas, medicamentos) fueron analizados a la luz de la evidencia disponible, con el abordaje GRADE.

## Diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

### Características radiológicas e histopatológicas

La presencia de bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción y de imágenes en panal de abejas son características de la FPI. Las imágenes tienen alta correlación con la histopatología de la neumonía intersticial. El proceso de remodelación está inherentemente relacionado con las bronquiectasias/bronquiolectasias y con el pulmón en panal de abejas. El patrón de neumonía intersticial puede también verse en pacientes con neumonitis fibrosante por hipersensibilidad y con colagenopatías. La fibroelastosis pleuroparenquimatosa puede verse en el 6% al 10% de los pacientes con FPI y conlleva mal pronóstico.

Se observa fibrosis densa en parches, con distorsión de la arquitectura pulmonar, especialmente en el parénquima subpleural y paraseptal. La CBPT tiene mayor posibilidad de falsos negativos que la biopsia quirúrgica a cielo abierto. Se considera igualmente un método recomendado para centros con experiencia en el procedimiento y en la interpretación.

La tasa de rendimiento diagnóstico está cercana al 85%, con la recolección de al menos 3 muestras. El riesgo de complicaciones por el procedimiento aumenta en los pacientes con deterioro grave de la función pulmonar, con hipertensión pulmonar moderada a grave, con coagulopatías y con hipoxemia marcada ( $\text{PaO}_2 < 55$  mm Hg).

Pruebas de clasificación genómica: el consenso de expertos establece que aún no hay suficiente evidencia para

**Tabla 1.** Definición de fibrosis pulmonar progresiva.

En un paciente con EPI de etiología desconocida o conocida (diferente de FPI), y con evidencia radiológica de fibrosis pulmonar, la FPP se define por al menos 2 de los siguientes 3 criterios, detectados dentro del año anterior, y que no tienen explicación alternativa*:		
<b>Empeoramiento de los síntomas respiratorios</b>	<b>Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad (cualquiera de los siguientes criterios):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción absoluta de la CVF <math>\geq</math> 5% del valor predicho, dentro del año de seguimiento.</li> <li>Reducción absoluta de la CDP<sub>CO</sub> (corregida para la Hb) <math>\geq</math> 10% del valor predicho, dentro del año de seguimiento.</li> </ul>	<b>Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad (uno o más de los siguientes criterios):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento en extensión o en gravedad de las bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción.</li> <li>Nueva opacidad en vidrio esmerilado con bronquiectasias por tracción.</li> <li>Nuevo reticulado fino.</li> <li>Aumento de la extensión o del grosor del infiltrado reticular.</li> <li>Aumento o nuevas imágenes en panal de abejas.</li> <li>Aumento de la pérdida de volumen lobular.</li> </ul>

\*La exclusión de explicaciones alternativas de un empeoramiento clínico es crítica para todos los pacientes, pero es particularmente importante para aquellos con empeoramiento de los síntomas respiratorios, disminución de la CDP<sub>CO</sub> o ambos, ya que estas características tienen baja especificidad, en comparación con la CVF y la tomografía computarizada, para el diagnóstico de FPP.

CDP<sub>CO</sub>, capacidad de difusión pulmonar del CO; CVF, capacidad vital forzada; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; FPI, fibrosis pulmonar idiopática; FPP, fibrosis pulmonar progresiva.

recomendar sistemáticamente el estudio genómico en las muestras de tejido pulmonar de pacientes con FPI.

### Recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de la FPI

Los tratamientos recomendados incluyen medidas no farmacológicas (administración de oxígeno, rehabilitación pulmonar) y farmacológicas (nintedanib y pirfenidona). Los corticoides están indicados en las exacerbaciones de la enfermedad. Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para detectar la presencia de comorbilidad. En caso de estar presentes, debe administrarse tratamiento para hipertensión pulmonar, reflujo gastroesofágico (RGE), apnea obstructiva del sueño y cáncer de pulmón.

Los tratamientos deben ajustarse a la evolución clínica y a los valores y las preferencias de los pacientes. Los individuos con riesgo de muerte deben ser derivados para evaluar la posibilidad de trasplante de pulmón. En general, no se recomienda la asistencia respiratoria mecánica en los pacientes con insuficiencia respiratoria. Debe considerarse el tratamiento paliativo en sujetos con evolución desfavorable y sin respuesta al tratamiento.

La guía de prácticas clínicas sugiere que los pacientes con FPI no sean tratados con antiácidos para mejorar la función respiratoria (recomendación condicional; evidencia de muy baja calidad). Los antiácidos pueden estar indicados en presencia de RGE, según las recomendaciones vigentes. Los datos disponibles de los estudios publicados indican que los antiácidos no tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la progresión de la FPI, las exacerbaciones, las internaciones o la función pulmonar.

No se recomienda la derivación de pacientes con FPI para cirugía antirreflujo con el solo propósito de mejorar

la función respiratoria. La cirugía antirreflujo puede estar indicada en individuos con FPI y RGE grave.

### Recomendaciones para el abordaje terapéutico

Es necesario evaluar tratamientos combinados y optimizar estrategias para tener en cuenta la calidad de vida del paciente (tratamiento de enfermedades concurrentes, actividad física, bienestar emocional, tratamientos paliativos, etc.). Se requieren más estudios para validar la utilidad de los antecedentes familiares y de los patrones genéticos en los algoritmos diagnósticos, para limitar los procedimientos invasivos.

### Diagnóstico de FPP en EPI diferente de la FPI

En un paciente con EPI de origen desconocido o conocido (diferente de la FPI) y que tiene evidencia radiológica de fibrosis pulmonar, la FPP se define por dos o más de los siguientes 3 criterios, ocurridos en el año previo, y sin explicación alternativa: 1) empeoramiento de los síntomas respiratorios; 2) evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad (reducción de la capacidad vital forzada [CVF]  $\geq$  5%; reducción de la capacidad de difusión pulmonar del CO [CDP<sub>CO</sub>]  $\geq$  10%); 3) evidencia radiológica de progresión de la enfermedad (aumento de las bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción, nuevas opacidades en vidrio esmerilado, nuevo reticulado fino, aumento del infiltrado reticular, nuevas imágenes en panal de abejas, pérdida de volumen lobular).

El empeoramiento de los síntomas respiratorios y el deterioro de la CDP<sub>CO</sub> tienen baja especificidad, frente a la CVF y a la tomografía computarizada (TC) de tórax para el diagnóstico de FPP. La FPP no es un diagnóstico etiológico, ya que puede presentarse en diferentes EPI.

### Crterios fisiológicos y radiológicos de FPP

El consenso definió como evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad la presencia de cualquiera de los siguientes hallazgos: 1) reducción de la CVF  $\geq 5\%$  en el año previo; 2) reducción de la  $CDP_{CO} \geq 10\%$  en el año previo. Se recomienda reevaluar la progresión de la enfermedad después de una exacerbación en los síntomas del paciente.

La progresión de la fibrosis típicamente se evalúa de manera visual en la TC de alta resolución (TC-ar), con la estimación del porcentaje de volumen pulmonar con características fibróticas en las zonas superior, media e inferior del pulmón. Las características fibróticas incluyen aumento de las bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción, nuevas opacidades en vidrio esmerilado, nuevos infiltrados reticulares finos, aumento de grosor del infiltrado reticular, aumento de las imágenes en panel de abejas y pérdida del volumen lobar. El aumento de las bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción es un fuerte factor predictivo independiente de mortalidad.

El intervalo óptimo para una TC-ar de control no está bien definido. Los expertos sugieren que, en el paciente estable, el intervalo sea entre 12 y 24 meses. La evaluación cuantitativa computarizada de la progresión de la fibrosis pulmonar (histogramas construidos con inteligencia artificial) presenta un gran potencial para aumentar la sensibilidad y la exactitud de los estudios de imágenes mediante protocolos estandarizados.

### Tratamiento de la FPP en EPI diferente de la FPI Pirfenidona

Los expertos consideran probable que los antifibróticos sean útiles para retrasar la progresión de las enfermedades que en su evolución manifiesten FPP. La pirfenidona es un antifibrótico oral con efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiproliferativos. En los metanálisis de estudios controlados, el fármaco redujo la progresión del deterioro de la CVF y de la  $CDP_{CO}$  en 24 semanas, aunque no tuvo efecto sobre los síntomas respiratorios ni sobre la supervivencia libre de progresión (calidad de la evidencia: baja). Los efectos adversos asociados con la pirfenidona incluyen dolor abdominal y fotosensibilidad.

### Nintedanib

El nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa intracelular que bloquea las vías metabólicas asociadas con la fibrogénesis. Los expertos sugieren que el uso de nintedanib puede ser considerado en pacientes con FPI en quienes haya fracasado el tratamiento estándar (recomendación condicional; grado de evidencia: bajo). Se reconoce que el tratamiento estándar difiere ampliamente en distintos países. El estudio controlado y aleatorizado INBUILD mostró que en los pacientes tratados con nintedanib se redujo el deterioro de la CVF, en comparación con el grupo placebo. Los efectos adversos asociados con el nintedanib incluyeron trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea), anorexia, pérdida de peso y elevación de las transaminasas.

### Conclusiones

En esta actualización de prácticas clínicas, un comité internacional de expertos revisó las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la FPI y de la FPP; evaluaron la evidencia existente sobre características radiológicas e histopatológicas, pruebas genómicas y diagnósticas, agentes antifibróticos, y utilización de la inteligencia artificial para la detección precoz, el diagnóstico y el pronóstico. Recomiendan llevar a cabo estudios clínicos metodológicamente congruentes sobre la efectividad de los agentes antifibróticos en cada una de las formas de EPI y priorizar la investigación relacionada con el uso concomitante de diferentes medicaciones (antifibróticos, corticoides, inmunosupresores).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicalud.com

Acceda a este artículo en siicalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siic.info/dato/resiic.php/173598">www.siic.info/dato/resiic.php/173598</a>