

Título: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales del pulmón.

Autores:

Dra. lleidy Vega Rodríguez. Especialista de 1er. Grado en Neumología.

Dr. Pedro Pablo Pino. Especialista de 2º Grado en Neumología, Profesor Auxiliar.

Dra. Anaysa Hernández Díaz. Especialista de 1er. Grado en Neumología.

Dr. Eugenio Sollet Soto: Especialista de 1er. Grado en Neumología.

Dr. Carlos Gassiot Nuño (*) Especialista de 2º grado en Neumología, Profesor Auxiliar.

(*) Fallecido.

**Servicio de Neumología
Email: neuma@hha.sld.cu**

Introducción:

Las Enfermedades Intersticiales Pulmonares constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes (más de 160 en la actualidad), localizadas en la porción inferior del aparato respiratorio, considerado como un solo grupo, ya que tienen en común diversas características clínicas, radiológicas y fisiológicas; además de compartir algunos mecanismos patogénicos y rasgos histopatológicos.

Con la utilización de la biopsia de pulmón se evidenció que son procesos inflamatorios crónicos caracterizados por una acumulación crónica y en gran número de células inflamatorias y efectoras inmunes dentro de las estructuras alveolares (alveolitis), así como una alteración del colágeno intersticial (fibrosis) y de las células del parénquima pulmonar, con una desorganización progresiva de las unidades alveolocapilares.

Independientemente de la causa todas estas enfermedades siguen un mismo esquema general de patogénesis; pasando por los estadios de “alveolitis”; “alteración de las unidades alveolocapilares” y “fibrosis pulmonar”.

En la actualidad se admite que la alveolitis es la alteración inicial y mediadora de los otros estadios, considerándose como lesión reversible y la fibrosis como un cambio permanente.

Por tanto, se hace necesario protocolizar las acciones de trabajo en relación a esta entidad en cuanto al proceder diagnóstico y terapéutico, en busca de una detección precoz de los estadios reversibles de la enfermedad y en caso de cambios ya establecidos o permanentes detectar el agente causal para aplicar tratamiento específico y además de disponer con este trabajo de una base de datos de gran utilidad para futuras investigaciones.

Clasificación clínica de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI):

1. Neumonías intersticiales idiopáticas

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía intersticial aguda
- Neumonía intersticial no específica
- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (bronquiolitis respiratoria/EPID)
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía organizada criptogenética
- Neumonía intersticial linfocítica

2. De causa conocida o asociadas

- Asociadas a enfermedades del colágeno
 - Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, poliomiositis-dermatomiositis, Síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante
- Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)
 - Silicosis, asbestosis, neumoconiosis del trabajador del carbón, beriliosis

- Inducidas por fármacos y radioterapia
 - Antibióticos, antiinflamatorios, medicamentos cardiovasculares, antineoplásicos, drogas ilícitas, suplementos dietéticos, oxígeno, paraquat
- Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas)
 - Pulmón del aire acondicionado-humidificador, pulmón del granjero, pulmón del avicultor, bagazosis
- Asociadas a enfermedades hereditarias
 - Esclerosis tuberosa, Enfermedad de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick

3. Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos

- Sarcoidosis
- Proteinosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)
- Amiloidosis
- Otras EPID

Las causas más comunes son la Sarcoidosis, Fibrosis Pulmonar Idiopática, las asociadas a las enfermedades del colágeno, las Neumoconiosis y las secundarias a fármacos; dichas entidades son un problema en la práctica clínica, ya que su diagnóstico sigue siendo difícil porque se precisa obtener una muestra de parénquima pulmonar; su curso y tratamiento también problemático debido a que por lo general son enfermedades progresivas que evolucionan en brotes, y al ignorarse en ocasiones la etiología no es posible aplicar un tratamiento específico.

Teniendo en cuenta que la Fibrosis Pulmonar Idiopática y la Sarcoidosis son las dos entidades más frecuentes en nuestro medio, decidimos esclarecer con detalle nuestro protocolo de acción en relación a ellas.

Se han empleado numerosos términos para describir este tipo de enfermedades. Uno de los más utilizados es el de Enfermedades Intersticiales Difusas del pulmón, debido a que la gran mayoría de ellas tienen una evolución lenta (meses o años). Un término empleado erróneamente es el de Fibrosis Pulmonar para reflejar el hecho de que las Enfermedades Intersticiales Difusas del pulmón pueden conducir en algunos casos a la formación de Fibrosis Pulmonar. Scadding propuso denominar Alveolitis Fibrosante a estas enfermedades con el fin de destacar la presencia de inflamación (Alveolitis) que determina la aparición de fibrosis pulmonar. Liebow sugirió el término Neumonías Intersticiales a las que clasificó, basándose en criterios anatomopatológicos, en cinco tipos:

- Neumonía Intersticial descamativa
- Neumonía Intersticial clásica o usual
- Neumonía Intersticial con bronquiolitis obliterante
- Neumonía Intersticial linfoide
- Neumonía Intersticial con células gigantes

Actualmente, la terminología más aceptada es la de Enfermedades Intersticiales Difusas del pulmón considerándose la clasificación de Liebow como descripción anatomopatológica. Las Enfermedades Intersticiales Difusas del pulmón no guardan relación alguna con la fibrosis peribronco-vasculares, que consisten en fibrosis localizadas, consecutivas a la organización de exudados fibrinosos (fibrosis cicatrizales posttuberculosas, postabsceso pulmonar).

Objetivos:

1. Suprimir la alveolitis.
2. Establecer investigaciones clínicas a realizar en cada paciente sospechoso de Enfermedad Pulmonar Intersticial.
3. Recomendar en cada caso las medidas terapéuticas correspondientes.
4. Propiciar el intercambio con otros centros asistenciales del país para el seguimiento de estos pacientes una vez establecido el diagnóstico.

Desarrollo:

Universo: población adulta con sospecha de Enfermedad Pulmonar Intersticial que es remitida a nuestro hospital para estudio y tratamiento.

Procedencia de los pacientes:

1. Remisiones:

- Otros hospitales
- Áreas de salud de los municipios Centro Habana y Habana Vieja
- Otras consultas de nuestro centro

2. Pacientes hospitalizados por otras causas que requieran valoración de la existencia o no de Enfermedad Pulmonar Intersticial.

Criterios de admisibilidad:

- Paciente adulto, con síntomas respiratorio fundamentalmente disnea y uno de los siguientes patrones radiológicos:
 - Patrón radiológico nodular
 - Patrón radiológico reticular

- Patrón radiológico retículonodular
- Patrón radiológico alveolar

Servicios que participan en la aplicación de este protocolo:

- Neumología
- Laboratorio clínico
- Imagenología
- Anatomía patológica
- Cardiología

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales se descubren tras analizar una radiografía de tórax realizada como consecuencia de síntomas respiratorios (especialmente disnea) o como examen de rutina ante la sospecha de un desorden sistémico.

La evaluación inicial de los pacientes afectados debe incluir los siguientes apartados:

1. Historia clínica: (fundamental, puede llevarnos al diagnóstico en un número estimable de casos)

- Historia ocupacional, hábitos y entretenimientos personales (asbestosis, silicosis, alveolitis alérgica extrínseca)
- Uso de medicamentos (amiodarona, bleomicina, ácido acetilsalicílico, nitrofurantoína, ciclofosfamida)
- Padecimientos de enfermedades con capacidad de afectar el parénquima pulmonar (colagenosis)
- Antecedentes familiares de enfermedades que pueden manifestarse con modelos intersticiales (Neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, Niemann-Pick, Gaucher)

2. Examen físico: (tiene interés porque en ocasiones nos permite evidenciar discrepancias entre la sintomatología y la extensión de las anomalías radiológicas).

- Pobreza de síntomas en comparación con la extensión de las imágenes radiológicas (silicosis, sarcoidosis, histiocitosis x)
- Existencia de acropaquias (indica fibrosis avanzada), no se acompaña de osteoartropatía hipertrófica (asbestosis, Fibrosis Pulmonar Idiopática)
- Lesiones cutáneas (sarcoidosis, histiocitosis x, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, colagenosis)
- Crepitantes en la auscultación del tórax, con la característica de aparecer al final de la inspiración y no modificarse con la tos (Fibrosis Pulmonar Idiopática, asbestosis)

- Hepatoesplenomegalia y adenopatías (sarcoidosis)

Afectación sistémica en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Afectación dérmica

- Eritema nudoso: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
- Neurofibromas y manchas “café con leche”: neurofibromatosis
- Nódulos subcutáneos: artritis reumatoidea, neurofibromatosis, sarcoidosis
- Exantema heliotropo: dermatomiositis
- Albinismo: síndrome de Hermansky-Pudlak

Afectación ocular

- Escleritis: lupus, esclerodermia, sarcoidosis
- Queratoconjuntivitis seca: síndrome de Sjögren
- Uveítis: sarcoidosis
- Aumento de la glándula lacrimal: sarcoidosis

Afectación músculo-esquelética

- Miositis: enfermedades del colágeno
- Artritis: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
- Afectación ósea: histiocitosis X, sarcoidosis

Afectación neurológica

- Sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, enfermedades del colágeno

Afectación renal

- Angiolipomas: linfangioleiomiomatosis
- Síndrome nefrótico: amiloidosis, lupus
- Glomerulonefritis: enfermedades del colágeno

Afectación digestiva

- Hepatoesplenomegalia: sarcoidosis, histiocitosis X, enfermedades del colágeno, amiloidosis
- Diarrea crónica: enfermedad inflamatoria intestinal
- Disfagia: esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis

Afectación cardiaca

- Miocardio: sarcoidosis
- Pericardio: enfermedades del colágeno

Afectación endocrina

- Diabetes insípida: sarcoidosis, histiocitosis X

3. Laboratorio: las determinaciones hematológicas y bioquímicas no ofrecen peculiaridades diagnósticas específicas a nivel individual.

Podemos encontrar:

- Policitemia en pacientes con cianosis e instauración de oxígeno.
- Factor reumatoide y factor antinuclear: mayor del 50% de los casos.
- Precipitinas: positivas en neumonitis por hipersensibilidad.

Análisis sanguíneos en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

Alteración analítica	Enfermedad
Eosinofilia	Eosinofilia pulmonares
Aumento de la lactatodeshidrogenasa	Proteinosis alveolar y otras EPID
Hiper calciuria, hiper calcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares (creatinfosfocinasa, aldolasa)	Dermatomiositis/ polimiositis
Anticuerpo anti-Jo-1	Dermatomiositis/polimiositis
Factor reumatoide	Artritis reumatoide
Anticuerpos antitissulares	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos anti-ENA, Scl-70, anticentrómero	Esclerosis sistémica
Precipitinas séricas	Alveolitis alérgicas extrínsecas

ENA: antígeno extraíble del núcleo.

4. _Espudos: citológico, bacteriológico y BAAR, para descartar otras entidades.

5. Pruebas de función respiratoria: el perfil funcional de la Enfermedad Pulmonar Intersticial viene dado por unos volúmenes pulmonares reducidos, falta de obstrucción de la gran vía aérea y deterioro de los intercambios gaseosos.

- Alteración Ventilatoria restrictiva: descenso de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total.
- Ausencia de obstrucción de la gran vía aérea: normal volumen espiratorio máximo en un segundo/capacidad vital.
- Alteración de los intercambios gaseosos: descenso de la difusión del monóxido de carbono y aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno con el ejercicio.

El empeoramiento de la función pulmonar supone así mismo el empeoramiento de la enfermedad; pero la normalidad de las pruebas funcionales pulmonares no supone que la Enfermedad Pulmonar Intersticial esté inactiva ya que puede existir una alveolitis importante.

5. Estudio radiológico del tórax: el estudio de la radiografía de tórax nos permite detectar la existencia de Enfermedad Pulmonar Intersticial al observar

6. los infiltrados distribuidos difusamente por ambos pulmones.

No obstante, es necesario señalar que:

- Radiografías previas pueden estimar la cronicidad y velocidad de progresión de las anormalidades radiológicas.
- En un 10% de los casos puede existir una radiografía de tórax normal con una evidencia patológica de severa enfermedad intersticial (sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca).
- Finalmente puede realizarse una aproximación diagnóstica en base a la consideración de los **modelos radiológicos; la distribución de las lesiones en los pulmones y la existencia de anomalías adicionales.**
 - Patrón radiológico nodular (silicosis)
 - Patrón radiológico reticular (asbestosis y Fibrosis Pulmonar Idiopática)
 - Patrón radiológico reticulonodular (sarcoidosis y procesos granulomatosos)
 - Patrón radiológico alveolar (Síndrome Hemorragia Pulmonar, Neumonía Eosinófila y Proteinosis Alveolar)

No obstante, estos modelos radiológicos no tienen especificidad diagnóstica ya que algunas enfermedades pueden manifestarse a través de todas las categorías.

Una mejor aproximación diagnóstica se puede lograr al considerar junto con el modelo radiológico, la distribución de las lesiones en los pulmones y la existencia de anomalías adicionales.

Afectación predominante de los campos pulmonares inferiores

- Fibrosis pulmonar idiopática
- EPID asociadas a enfermedades del colágeno
- Neumonía intersticial no específica
- Asbestosis

Afectación predominante de los campos pulmonares superiores

- Silicosis
- Alveolitis alérgicas extrínsecas
- Sarcoidosis
- Histiocitosis X
- Neumonía eosinófila

Adenopatías hiliares o mediastínicas

- Frecuentes: sarcoidosis
- Infrecuentes: neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis
- Calcificadas en cáscara de huevo: silicosis, sarcoidosis

Derrame y/o engrosamiento pleural

- Linfangioleiomiomatosis
- Neumonitis por fármacos (nitrofurantoína)
- Sarcoidosis
- Neumonitis por radioterapia
- Enfermedades del colágeno (excluyendo la dermatomiositis)
- Asbestosis (engrosamientos y placas pleurales, derrame pleural)

Tamaño de los campos pulmonares normal o aumentado

- Histiocitosis X
- Linfangioleiomiomatosis
- Enfisema pulmonar asociado
- Sarcoidosis
- Alveolitis alérgicas extrínsecas
- Neurofibromatosis

Líneas B de Kerley

- Linfangioleiomiomatosis

Neumotórax

- Histiocitosis X
- Linfangioleiomiomatosis

Calcinosis subcutánea

- Esclerosis sistémica
- Dermatomiositis

7. Tomografía axial computadorizada: muestra en mayor detalle el parénquima

pulmonar que la radiografía de tórax, ofrece las siguientes ventajas:

- Detecta la Enfermedad Intersticial en etapas más tempranas
- Ayuda a detectar Enfermedad Intersticial en pacientes con radiografía de

tórax normal en casos de asbestosis, silicosis, esclerodermia y sarcoidosis.

- Ayuda a diagnosticar la Enfermedad Intersticial específica y permite precisar el grado.

-Más recientemente, permite el diagnóstico de FPI según hallazgos en la misma, sin necesidad de realizar biopsia de pulmón.

- Permite identificar el sitio más conveniente para realizar la biopsia transbronquial o a pulmón abierto.

8. Ecocardiograma: El estudio de la función cardiovascular es muy importante en la evaluación inicial de nuestros pacientes y en la evaluación periódica, pues se debe conocer las dimensiones, morfología y estado funcional del hemicardio derecho y el tronco de la arteria pulmonar. Medir la presión media en el TAP es relevante, pues la aparición de hipertensión pulmonar ha demostrado ser un factor de mal pronóstico. En estos pacientes son frecuentes complicaciones cardiovasculares como la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale.

9. Procedimientos diagnósticos: ocasionalmente la causa de la Enfermedad Intersticial resulta evidente de la historia clínica o forma parte de un proceso sistémico que puede afectar al tracto respiratorio (colagenosis) que hace innecesaria la puesta en práctica de procedimientos diagnósticos invasivos.

Sin embargo, por lo general resulta necesario obtener tejido pulmonar para estudio.

Los procedimientos diagnósticos más habituales son:

- Lavado broncoalveolar.
- Biopsia pulmonar: transbronquial o biopsia abierta de pulmón.

En la actualidad el lavado broncoalveolar constituye una extensión de la técnica endoscópica, no añadiendo riesgos a la misma. Consiste en el lavado del tracto respiratorio inferior mediante el broncofibroscopio y solución salina estéril con la finalidad de obtener células inflamatorias e inmunes, así como componentes solubles que cubren la superficie epitelial del parénquima pulmonar. Su validez se basa en el concepto de que las células y proteínas derivadas de la superficie epitelial alveolar son similares en tipo, proporción y función a los componentes efectores dentro del intersticio alveolar.

El recuento diferencial de células en el lavado broncoalveolar resulta útil, pero no patognomónico, en el diagnóstico de las Enfermedades Intersticiales.

Valor clínico del lavado broncoalveolar en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Enfermedades en las que posee un valor diagnóstico

- Proteinosis alveolar: Material proteináceo PAS positivo y alcian blue negativo;

cuerpos lamelares en microscopia electrónica

- Histiocitosis X: Células CD1 [+] > 5%, gránulos de Birbeck en microscopia electrónica
- Eosinofilia pulmonares: Eosinofilia

Enfermedades en las que posee un valor orientativo

- Sarcoidosis: Linfocitosis, cociente linfocitos T CD4+/CD8+ > 3,5
- Alveolitis alérgicas extrínsecas: Linfocitosis, mastocitos, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+, Linfocitos con fenotipo CD3 [+] / CD8 [+] / CD56 [+] / CD57 [+] / CD16 [-]
- Fibrosis pulmonar idiopática: Neutrofilia con o sin eosinofilia
- Asbestosis: Neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto
- Neumonitis inducida por fármacos: Fórmula variable, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
- Neumonía organizada criptogénica: Linfocitosis con moderada neutrofilia/eosinofilia, Inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
- Neumonía intersticial desquamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID, macrófagos pigmentados

Biopsia Pulmonar:

La biopsia transbronquial es el método usado más habitualmente para obtener tejido pulmonar con finalidad diagnóstica en la Enfermedad Pulmonar Intersticial.

La mayor limitación que posee esta técnica es el pequeño tamaño del tejido removido, y que la muestra proviene de áreas periféricas del pulmón y evita las zonas centrales; además de diversas estructuras importantes como arterias, venas y pequeñas vías aéreas no están incluidas habitualmente en el espécimen.

Esta técnica tiene por otro lado una bajísima morbilidad y un alto rendimiento diagnóstico en determinadas Enfermedades Pulmonares Intersticiales como Sarcoidosis, Histiocitosis x, Neumonía Eosinófila, Linfangioleiomiomatosis, Síndrome de hemorragia pulmonar, Proteinosis alveolar, Silicosis y Alveolitis alérgica extrínseca.

Biopsia abierta de pulmón:

- Permite un diagnóstico en el 92% de los casos.
- Es el mejor medio para estimar el grado de alveolitis y la severidad de la fibrosis, pero conlleva molestias y riesgos, usándose por ello una sola ocasión en el curso de la enfermedad.

Fibrosis Pulmonar Idiopática:

La FPI se define como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica

limitada al pulmón y asociada con la apariencia histológica de neumonía intersticial usual (NIU) en la biopsia quirúrgica pulmonar abierta. Por tanto, se puede asumir un diagnóstico final de FPI en presencia de un patrón de NIU, siempre y cuando se hayan excluido otras causas de enfermedad pulmonar intersticial, las pruebas de función respiratoria (PFR) demuestren restricción y/o alteración del intercambio gaseoso y se

puedan observar anomalías compatibles en la radiología simple o en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR).

Sin embargo, la biopsia pulmonar abierta es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones, que no siempre es fácil de realizar. En esos casos, el diagnóstico resulta difícil de confirmar. Se han propuesto algunos criterios diagnósticos clínicos, para alcanzar un diagnóstico correcto de FPI y distinguirla de otras enfermedades intersticiales en ausencia de biopsia pulmonar abierta.

Criterios diagnósticos de fibrosis pulmonar idiopática en adultos inmunocompetentes

Criterios mayores

- Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad intersticial, como ciertas toxicidades a fármacos, exposiciones ambientales y enfermedades del tejido conectivo
- Estudios de función pulmonar anormales que incluyen evidencia de restricción (capacidad vital reducida, generalmente con aumento del cociente FEV1/FVC) y alteración del intercambio gaseoso (aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno en reposo o descenso de la DLCO)
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la TACAR
- Biopsia pulmonar transbronquial o lavado broncoalveolar que no presenten características que orienten hacia un diagnóstico alternativo

Criterios menores

- Edad > 50 años
- Inicio insidioso de disnea con el ejercicio no explicada de otra manera
- Duración de la enfermedad \geq 3 meses
- Crepitantes bibasales inspiratorios (secos o tipo “velcro”)

Se requiere la presencia de todos los criterios mayores y al menos tres de los menores para establecer un diagnóstico.

Sospecha clínica:

- Esta enfermedad suele diagnosticarse entre 40 y 60 años de edad
- Más frecuente en hombres
- Disnea insidiosa de esfuerzo y tos seca no productiva
- Estertores finos al final de la inspiración en bases pulmonares
- Acropaquías en un 50 a 60 % de los pacientes
- En etapas avanzadas cianosis y datos semiológicos de Hipertensión Pulmonar y Cor Pulmonale Crónico

Conducta exploratoria:

- Eritrosedimentación acelerada
- Gasometría arterial: normal o hipoxemia secundaria a una desigualdad entre la ventilación y la perfusión
- Factor reumatoide positivo
- Títulos de anticuerpos antinucleares aumentados con bajos niveles de complementos
- Crioglobulinas e inmunocomplejos positivo
- Exploración Funcional Pulmonar: la FPI presenta las alteraciones propias de unos pulmones de consistencia aumentada, con escasa

- distensibilidad, que condiciona un patrón ventilatorio con la característica y clásica restricción: disminución de los volúmenes pulmonares, CPT (capacidad pulmonar total), CV () y un índice de Tiffeneau conservado o elevado. Las alteraciones más sensibles del funcionalismo pulmonar y del intercambio gaseoso en la FPI incluyen el descenso de la PaO₂, un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno al esfuerzo y una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en respiración única (DLCO). Aunque la determinación de la DLCO no predice el grado de extensión de la enfermedad ni tampoco con exactitud la evolución clínica o la respuesta al tratamiento, un descenso acusado (de la DLCO < 50% sobre el valor teórico) parece asociarse a hipertensión pulmonar y a una gradiente alveolo-arterial de oxígeno aumentado al esfuerzo.

Por otra parte, se ha observado que excepto en el estadio de enfermedad avanzada existe una pobre correlación entre la afectación radiológica y los estudios de función pulmonar incluyendo la espirometría y la DLCO. Se describen así mismo casos de pacientes con extensos infiltrados radiológicos y leves alteraciones en la función pulmonar.

- Gammagrafía con Galio 67: la captación se relaciona con indicadores de alveolitis, se debe a un receptor de transferrina presente únicamente en los macrófagos alveolares, y no así en los linfocitos.

- El cuadro radiológico característico es un patrón reticular o reticulonodular fino a predominio basal bilateral. En fases avanzadas el patrón reticular se hace más grosero circunscribiendo espacios hiperclaros de 0,5-1 cm de diámetro, conformando el denominado patrón en panal. La progresión radiológica de la enfermedad origina una pérdida progresiva de volúmenes. Un 7 a 10 % de los pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática.
- T.A.C: nos muestra la distribución parcheada de las opacidades reticulares de localización predominantemente periférica, con zonas próximas de parénquima pulmonar normal. Todo ello está en concordancia con la distribución histológica de las lesiones. La T.A.C también serviría al cirujano para evitar las zonas del pulmón en panal, que por ser subpleurales van a ser biopsiadas más frecuentemente y cuya discriminación mediante la radiología convencional no es precisa.
- T.A.C.A.R: muestra alteraciones características, que se consideran criterio diagnóstico. Su sensibilidad diagnóstica se ha estimado en un 90%. Consisten en imágenes reticulares, engrosamientos septales irregulares, bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja, bibasales, subpleurales y simétricas. Para considerar la TACAR como criterio diagnóstico, las lesiones no deben predominar en los lóbulos superiores o medios, no deben observarse micronódulos

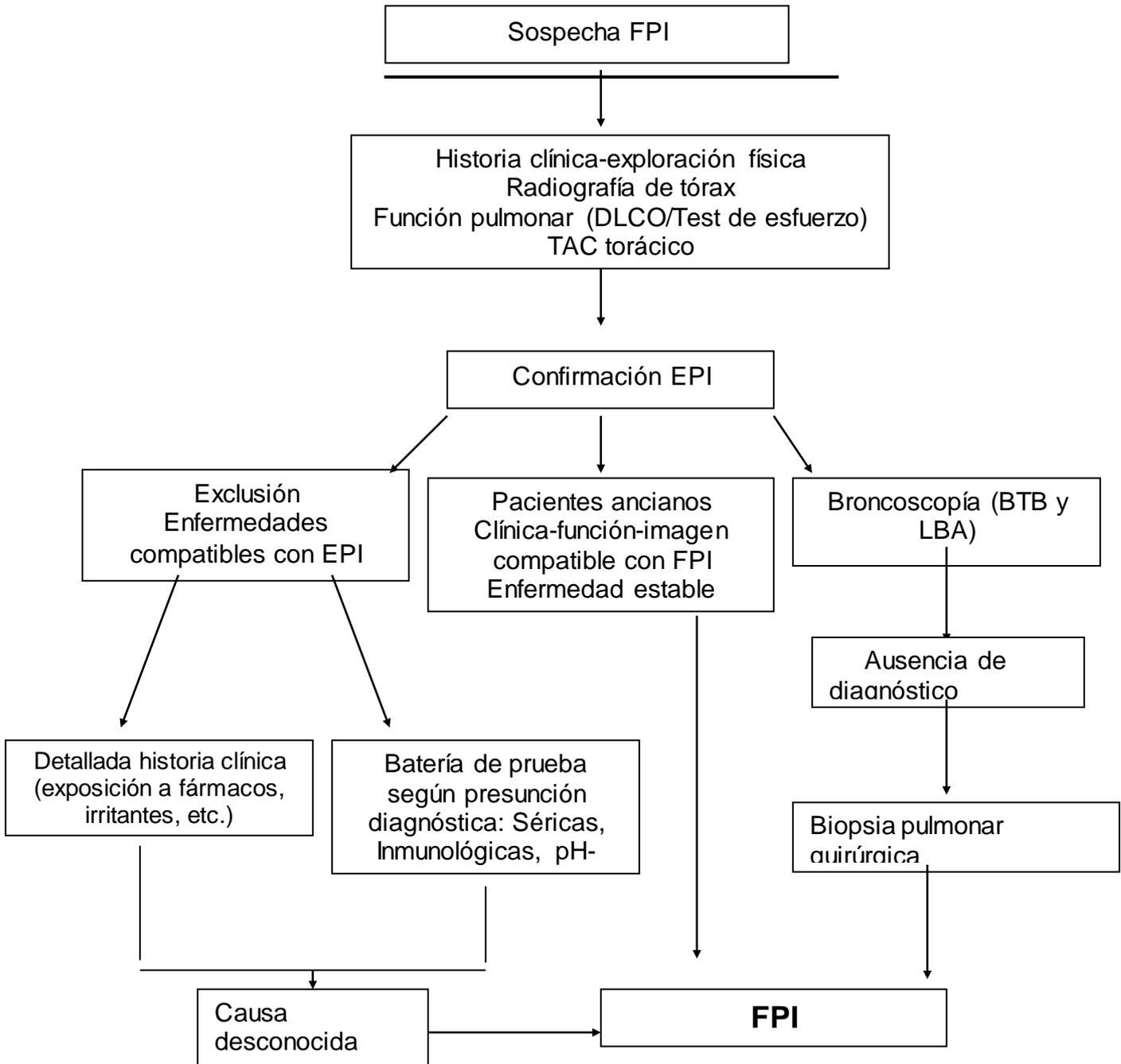
parenquimatosos, nodulillos broncovasculares, quistes, consolidaciones parenquimatosas, ni áreas extensas en vidrio deslustrado. Las alteraciones de la TACAR se correlacionan con las alteraciones funcionales.

- Lavado broncoalveolar: el recuento celular demuestra un incremento de 2 a 5 veces en el número de células por mililitro, con predominio notable de neutrófilos y macrófagos, aumentos menores de linfocitos y eosinófilos. En raras ocasiones pueden predominar estas últimas estirpes celulares.
- La biopsia transbronquial: ofrece muestras muy pequeñas, que no resultan válidas para el diagnóstico. Sin embargo, es un paso previo necesario en el diagnóstico diferencial de un patrón intersticial, al ayudarnos a descartar otros procesos (infecciones, neoplasias, granulomatosis)
- La biopsia abierta de pulmón: nos proporciona diagnóstico de certeza. La biopsia pulmonar abierta por toracotomía o minitoracotomía posee la mayor rentabilidad en la confirmación diagnóstica de la FPI. Es relativamente segura con poca morbilidad y menos del 1 % de mortalidad. Habitualmente se contraindica en pacientes ancianos o que padecen una enfermedad cardiovascular severa. La biopsia a pulmón abierto es de elección a causa de la gran cantidad de tejido que permite obtener y a la posibilidad de poder efectuarla en más de un lugar,

- discriminando áreas macroscópicamente patológicas, con otras de apariencia normal. La biopsia pulmonar por videotorascopía permite la obtención de biopsias pulmonares con buenos resultados y un mayor grado de comodidad para el paciente.

En la práctica clínica diaria, se puede aceptar el diagnóstico de FPI cuando coexista un cuadro clínico, radiológico, fisiopatológico, celular del lavado broncoalveolar y de imagen de TAC compatibles en pacientes con potencial morbilidad para técnicas diagnósticas más cruentas.

Algoritmo diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI):



FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática

EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial

BTB: Biopsia transbronquial

LBA: Lavado Broncoalveolar

Conducta terapéutica:

Indicación del tratamiento: dada la notable variabilidad en la evolución de este proceso, no parece correcto establecer unas pautas terapéuticas uniformes en todos los pacientes. De hecho, existen casos de FPI en los que por ausencia de síntomas y por la mínima alteración de la función pulmonar únicamente es aconsejable un control cada 3-6 meses para vigilar la evolución y eventualmente, en caso de progresión inicial la terapéutica.

En aquellos pacientes ancianos con una fibrosis muy evolucionada y alteraciones notables de la función pulmonar deben tratarse con objeto de evaluar las posibilidades de reversibilidad. Si en 12 a 16 semanas no hay respuesta, el tratamiento debe ser suspendido.

El tratamiento de la FPI persigue disminuir la reacción inflamatoria y prevenir la instauración de la fibrosis. Se emplean tradicionalmente corticoesteroides y fármacos inmunosupresores, principalmente Ciclofosfamida y Azatioprina. El tratamiento debe aplicarse tan pronto como sea posible antes de que la inflamación inicial (alveolitis) deje paso a un depósito de la matriz, ya que actualmente se desconoce algún fármaco eficaz contra las lesiones histológicas de la fibrosis pulmonar. Estamos realizando ensayos clínicos con diferentes interferones, con resultados satisfactorios.

Se utiliza Prednisona a dosis de 60-70mg/día (1.5-2mg/kg/día, no excediendo una dosis única total de 100mg/día) durante un periodo de al menos 2-3 meses. Posteriormente, si el paciente presenta mejoría o estabilización la Prednisona se reduce de 1-2 mg/semana hasta la dosis de mantenimiento de 0.5 mg/día que se prolonga por un periodo de 3-6 meses. Se puede elevar la dosis hasta niveles previos si persiste el deterioro clínico-funcional. No existen pautas claras en cuanto a la duración del tratamiento que suele ser de por vida, con la dosis de mantenimiento lo más baja posible (0.25mg/kg/día) que evite los efectos secundarios.

En pacientes con enfermedad severa progresiva puede emplearse corticoesteroides parenterales a dosis altas y de forma intermitente (con una dosis de 2g/semana de Metilprednisolona junto a 0.25mg/kg/día) que presenta mayor efectividad, pero la posibilidad de más complicaciones (retención de líquidos, hiperglicemia, inmunosupresión, osteoporosis).

Los pacientes que no responden a los corticoesteroides o desarrollan efectos secundarios severos pueden ser tratados con otros fármacos inmunosupresores, como Azatioprina, Ciclofosfamida, Penicilamina, Ciclosporina, Colchicina, entre otros.

La Ciclofosfamida es un fármaco alquilante de segunda línea, dosis de 2mg/kg/día máximo 200mg/día durante 3-6 meses, puede mantenerse hasta 9-12 meses en aquellos pacientes que parecen tener respuesta. Entre sus

efectos secundarios se incluyen Cistitis Hemorrágica, Supresión de la médula ósea, Azoospermia.

La Azatioprina puede ser útil en el tratamiento de la FPI con menor efectividad que la Ciclofosfamida, pero con unos efectos secundarios más controlables, dosis 3mg/kg/día sin exceder de 200mg/día recomendando al igual que en la terapia con Ciclofosfamida un ensayo de al menos 3-6 meses de duración.

Otras alternativas:

La Colchicina, dosis de 0.6-1.2mg/día utilizada al menos durante 6 meses.

Penicilamina, dosis 125-1000/día.

Metotrexate, dosis 10-15mg/semana.

Ciclosporina A, dosis 5mg/kg/día.

La Ciclofosfamida, el interferón-Á-1b (IFN-Á-1b) y la N-acetil-cisteína son fármacos con propiedades antifibróticas, que pueden representar una alternativa en los pacientes con mala tolerancia a glucocorticoides, aunque estos no han demostrado aportar beneficios significativos a la supervivencia de los enfermos ^(54, 55, 56, 57, 58, 59). Se ensayan además otros fármacos relativamente novedosos en el manejo de la enfermedad como son: la pirfenidona ⁽⁵⁵⁾, mesilato de imatinib (Gleevec®) ⁽⁶⁰⁾, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa como el etanercept (Enbrel®) ^(61, 62), antagonistas de la endotelina 1 (bosentán) ^(63, 64), este último se utiliza actualmente para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y es bien tolerado por esta

población de pacientes. Mundialmente como tratamiento novedoso pero aun en ensayo clínico a largo plazo se encuentran como medicamentos de primera opción en el tratamiento de la FPI la pirfenidona y el nintendanib, el primero es una piridona con efectos antiinflamatorios y antioxidantes, antagonista de los efectos del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) in vitro, y el segundo es una molécula del grupo de las anti-tirosin cinasas no selectivo ya que inhibe tres cinasas del receptor: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), lo que podría reducir el proceso fibrótico.

En la mayor parte de los países de Latino América no se dispone aún de la pirfenidona y de obtenerla es costosa, lo que limita su prescripción. Sin embargo, los resultados recientemente comunicados abren una esperanza para estos pacientes, aunque todavía es necesario que los enfermos que utilicen esta droga sean seguidos por más tiempo para definir su efectividad real.

Debemos tener en cuenta también el tratamiento no farmacológico en esta patología, que, si bien no influye directamente en el desarrollo de fibrosis, mejora la capacidad ventilatoria frente al ejercicio físico.

Tratamiento No farmacológico

Supresión del tabaco

Actualmente existe suficiente información en relación al tabaquismo y algunas formas de EPID, en donde la FPI se presenta en forma estadísticamente más frecuente en fumadores *versus* no fumadores, tanto en formas esporádicas como familiares, así mismo se han propuesto diversos mecanismos por los cuales el tabaco puede participar en las repetidas microlesiones del epitelio respiratorio. Por lo tanto, es indispensable que el paciente deje el tabaquismo desde el momento del diagnóstico.

Oxígeno suplementario

Es característico del trastorno funcional de estos pacientes que presenten hipoxemia de ejercicio, lo cual va empeorando a medida que la enfermedad progresa, hasta hacerse de reposo.

En etapas relativamente avanzadas de la enfermedad los pacientes pueden presentar una saturación basal de la hemoglobina muy poco alterada, pero cae en forma manifiesta con el ejercicio y esta caída debe ser el parámetro usado para indicación de oxigenoterapia.

Hay pocos datos en la literatura para avalar esta indicación y por lo menos un estudio retrospectivo no encuentra ventajas en la supervivencia. El consenso 2011 marca el uso de oxígeno como una recomendación fuerte, pero sin unanimidad. No obstante, muchos médicos que tratan estos pacientes

comparten la experiencia de que la oxigenoterapia mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. En algunos pacientes que presentan apneas durante el sueño, con bruscas caídas de la saturación de oxígeno, es conveniente usarlo al dormir.

Rehabilitación pulmonar

Los pacientes con EPID presentan disnea progresiva que empeora frecuentemente con el ejercicio, fatiga, descondicionamiento y disminución en la calidad de vida.

La rehabilitación pulmonar puede generar ganancia en el control de los síntomas, mejoría en el desempeño de actividades cotidianas, en el ejercicio, así como mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, a pesar de los cambios en la función pulmonar que presentan estos pacientes.

Los programas de rehabilitación pulmonar incluyen ejercicio de acondicionamiento aeróbico, sesiones de educación, intervención nutricional y soporte psicosocial.

En estudios controlados estos programas han mostrado mejoría en la capacidad de realización de prueba de C6M, así como en la calidad de vida, sin embargo, estos programas no están al alcance en la mayoría de los países LA, ya que son de alto costo y requieren de personal especializado (kinesiólogos o médicos especializados en rehabilitación pulmonar y terapeutas físicos

respiratorios). Además, el consenso de 2011 recomienda la rehabilitación pulmonar con un grado de evidencia débil.

Aunque no estén disponibles en algunas unidades los servicios de rehabilitación pulmonar, el médico tratante tiene el recurso de estimular e insistir al paciente que, en la medida de sus posibilidades, mantenga un plan de ejercicios simples basado en caminata diaria con oxígeno, lo que puede paliar las condiciones de descondicionamiento físico que muchos de estos pacientes tienen en etapas más avanzadas de su enfermedad.

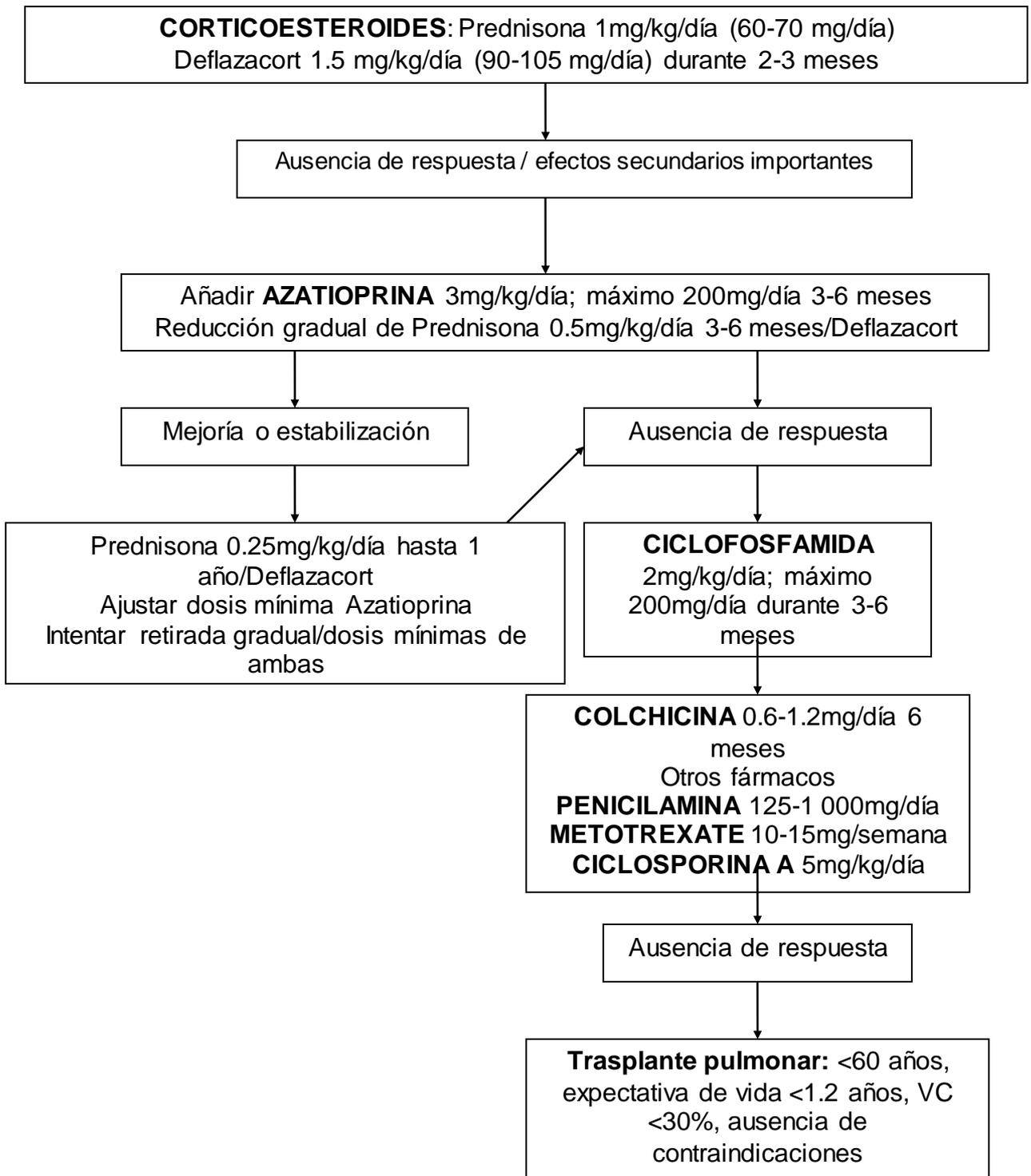
Trasplante pulmonar

La experiencia mundial y de varios centros en LA demuestran que la supervivencia del trasplante pulmonar en pacientes con FPI es 50–60% a los 5 años.

Estas cifras superan largamente las expectativas medias de supervivencia en los pacientes con fibrosis pulmonar que progresan y por lo tanto, avalan el valor de esta indicación.

El trasplante pulmonar, sin embargo, es una terapia cara, que se realiza en pocos centros y que requiere que el candidato permanezca cerca del lugar donde se realiza el procedimiento, antes y después del trasplante, por largos períodos.

Tratamiento farmacológico en la FPI



Criterios de respuesta:

- Reducción de síntomas
- Mejoría radiológica
- Incrementos 25 % TLC/VC y 40 % DLCO
- Normalización desaturación O₂ al ejercicio
- Incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno >10mm Hg

Ausencia de respuesta:

- Incremento de la clínica
- Caídas DLCO 15 % y/o FVC 10 %

Valoración en la indicación de trasplante pulmonar en la FPI:

- FPI avanzada, con escasa expectativa de vida (<2 años)
- Edad inferior a 65 años
- Insuficiencia respiratoria con clase funcional III-IV
- Actividad diaria muy limitada
- Tratamiento médico ineficaz y sin alternativas
- VC <30 % del teórico; Hipoxemia, Hipertensión pulmonar secundaria
- Función cardíaca aceptable (ausencia de cardiopatía isquémica)
- Adecuado estado nutricional
- Status psicosocial adecuado

- Ausencia de contraindicaciones (enfermedades malignas, tabaquismo activo, drogodependencia)

Evolución y pronóstico:

La evolución natural de la FPI es muy variable no disponiéndose en la actualidad de parámetros que nos permitan predecirla. No obstante, parece que la presencia de marcadores inmunológicos descritos en suero (autoanticuerpos, velocidad de sedimentación e inmunoglobulinas) no modifica la historia natural de la FIP, y aparecen con mayor frecuencia en pacientes que responden al tratamiento. La elevación persistente de inmunocomplejos, suele indicar una pobre respuesta terapéutica y una alveolitis persistente. La presencia de inmunocomplejos circulantes muestra una desigual correlación con las alteraciones histopatológicas.

En ocasiones el patrón histopatológico observado en la NIC (Neumonía Intersticial Común) puede asociarse una reacción tipo NID (Neumonía Intersticial Descamativa), de forma irregular, siendo este un aspecto diferenciador del patrón totalmente regular observado en la NID. Esta diferencia es importante porque la NID tiene un mejor pronóstico que la NIC con una menor tasa de mortalidad.

Existen casos excepcionales de regresión espontánea. En el otro extremo situamos las formas de evolución fulminante (Hamman-Rich) que resulta

también poco frecuente; lo habitual es una forma lenta progresiva (de 30 al 55 % de los casos), si bien se citan casos que se estabilizan con un grado variable de fibrosis y alcanzan supervivencias superiores a los 20 años. La supervivencia media oscila entre 3 y 6 años y al cabo de 10 años de seguimiento sobreviven el 20-28 % de los pacientes.

Evaluación y control:

- Lavado broncoalveolar (LBA): aumento de linfocitos en el LBA se asocia a una buena respuesta al tratamiento con esteroides, mientras que si la elevación era de neutrófilos y eosinófilos había una tendencia al fracaso. La eosinofilia del LBA se asocia frecuentemente con una FPI más avanzada clínicamente pero no siempre implica ausencia de respuesta terapéutica, especialmente si se asocia a la linfocitosis.
- Exploración funcional respiratoria: las pruebas de esfuerzo son más sensibles para la evaluación del curso clínico que las alteraciones funcionales demostradas en reposo. Durante el ejercicio, el gradiente alveoloarterial de O₂ se hace patológico y desciende la presión arterial O₂. La presión Arterial pulmonar en reposo es normal hasta fases avanzadas pudiendo en cambio elevarse durante el esfuerzo en fases iniciales.

- Tomografía axial computarizada (TAC): puede resultar útil en el control evolutivo ya que la existencia de fibrosis subpleural importante haría imposible para la radiología simple detectar posibles focos inflamatorios centrales.
- Tratamiento: existen diversos factores que se asocian a una buena respuesta al tratamiento y ausencia de esta (mencionados anteriormente).

Sarcoidosis pulmonar:

Sospecha clínica:

- Se inicia entre los 20 y 40 años, con ligero predominio del sexo femenino.
- Un 20-40 % de los diagnósticos se producen en sujetos asintomáticos, tras la práctica de una radiografía de tórax de rutina.
- Síntomas respiratorios inespecíficos (tos, disnea, dolores torácicos atípicos).
- En el 10 % de los casos presentan síntomas o signos extratorácicos: afección cutánea en forma de eritema nudoso u ocular como iridociclitis aguda, adenopatías periféricas, agrandamiento parotídeo,

sintomatología del sistema nervioso central, patología cardíaca, afección hepática, esplenomegalia, hipercalcemia (urolitiasis) y menos frecuentemente hipercalcemia, alteraciones endocrinológicas y artropatías.

➤ Estadíos:

- Estadío 0: en un 10 % de los pacientes se diagnostica sarcoidosis extrapulmonar con radiología de tórax normal, en algunos de ellos existe afección ganglionar mediastínica o parenquimatosa pulmonar demostrable por biopsia.

- Estadío I: presentan linfadenopatía hiliar simétrica; en algunos hay además adenopatías paratraqueales, pero se respeta el espacio de hiperclaridad pulmonar que existe entre el hilio y la silueta cardíaca. Este estadío no siempre indica fase precoz. Un 10 % de los enfermos tienen lesiones extratorácicas que indican cronicidad. El 75 % de los pacientes se encuentran granulomas en el hígado o en los ganglios escalénicos sin que haya indicios clínicos de afecciones, existiendo afección parenquimatosa pulmonar demostrable por biopsia. Las adenopatías hiliares unilaterales o solitarias paratraqueales son infrecuentes. Los pacientes en este estadío presentan una resolución espontánea, especialmente los que presentan eritema nudoso.

- Estadío II: se caracteriza por la existencia de patología pulmonar radiológica (intersticial y/o alveolar) asociada a linfadenopatía hiliar. El

patrón radiológico puede ser retículonodular, de nódulos grandes e incluso acinar. El 40 % de estos pacientes evolucionan a la resolución radiológica calcificándose un pequeño porcentaje de las adenopatías y prácticamente nunca las lesiones parenquimatosas.

- Estadío III: presencia de infiltrados pulmonares sin ganglios intratorácicos visibles. Como forma de presentación inicial de la enfermedad, este estadio se observa entre un 5-15 % de los casos. Es importante diferenciar aquí los patrones aún evolutivos potencialmente tratables, de las lesiones residuales, fibróticas, indiferenciables de los estadios finales de otras enfermedades y que algunos llaman estadio III o IV. La Sarcoidosis extratorácica acompaña más veces a este estadio que a los anteriores, en forma de lesiones cutáneas y oculares crónicas y quistes óseos. Solo un 15 % muestra tendencia a la remisión en esta fase.

Conducta exploratoria:

- Aumento inespecífico de Inmunoglobulinas.
- Anticuerpos antinucleares positivo.
- Hipergammaglobulinemia.

- Inmunocomplejos circulantes y anticuerpos frente a micoplasmas.
- Linfopenia.
- LBA: alveolitis linfocitaria de linfocitos T. Existe además una alteración de la proporción de las subpoblaciones de linfocitos cooperadores/linfocitos supresores. Esta relación es de 1.8/1 en el sujeto sano, pasa a ser de 10/1 en pacientes con Sarcoidosis activa.
- Puede existir una variedad de aspectos radiológicos:
 - Un punteado muy fino simulando la microlitiasis alveolar.
 - Un moteado suave asemejando una tuberculosis miliar.
 - Sombras amplias.
 - Agregados de moteado localizados y asimétricos.
 - Grandes masas.
 - Un aspecto sugestivo de fibrosis pulmonar y sus secuelas: pérdida de volumen, bronquiectasias y cavitaciones.
- Exploración funcional respiratoria: es característica la mala correlación clínico-radiológica funcional en la Sarcoidosis. Es habitual que haya más afección radiológica que clínica. La anomalía más frecuente es la reducción de la capacidad de difusión que puede encontrarse en pacientes con estadio I, reflejando el hallazgo habitual de patología parenquimatosa en las biopsias. Con la

progresión de la enfermedad, ya en estadio II se afecta la capacidad vital y se alteran las propiedades elásticas del pulmón con reducción de la compliance. En muchos casos se observa un aumento de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno. Es excepcional las hipoxemias.

- Biopsia: las lesiones histológicas atraviesan por tres fases sucesivas:
 - Infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T colaboradores y macrófagos activados que se localizan en las paredes alveolares.
 - Formación de granulomas no necrosantes constituidos por un agregado de células epitelioides y células gigantes multinucleadas de Langerhans y rodeados por una corona de linfocitos T colaboradores.
 - Desarrollo de fibrosis pulmonar en los casos que siguen un curso crónico progresivo.

Diagnóstico:

El diagnóstico de la Sarcoidosis no es clínico-radiológico o histológico únicamente sino que debe estar basado en un conjunto de criterios:

1. Cuadro clínico-radiológico compatible.
2. Histología con granulomas epitelioides no caseificantes.
3. Descartar otras enfermedades granulomatosas.

Evolución y pronóstico:

Establecido el diagnóstico, la máxima importancia radica en determinar el grado de actividad de la enfermedad y prever cuál será su evolución.

- Enzima convertora de la Angiotensina Sérica (ECA): se eleva en el 83% de los pacientes con Sarcoidosis.
- Galio 67: se utiliza como índice de la intensidad de la alveolitis.
- LBA: intensa linfocitosis (T₄), aunque cuando la enfermedad evoluciona al estado de fibrosis puede aparecer neutrofilia.

Las distintas pruebas exploran áreas diferentes.

El Galio señala la presencia de inflamación (macrófagos activados); el ECA refleja el número de células epitelioides y el LBA orienta sobre el grado de alveolitis y directamente puede dar cifras del número de linfocitos T presentes en ella.

La forma más difundida de valorar la celularidad es usando LBA y una determinación semicuantitativa de Galio.

Se establece por tanto dos grupos diferentes:

- Alveolitis de alta intensidad (linfocitos T en el LBA mayor que el 28% y Galio positivo)

- Alveolitis de baja intensidad (Linfocitos T menor que el 28% y Galio negativo)

Si uno de los parámetros fuera negativo ya no sería necesario utilizar el otro, teniendo únicamente que seguir control evolutivo cada 6 meses.

Pronóstico:

La Sarcoidosis tiene un buen pronóstico. De los casos clínicamente evidentes el 60% presenta una resolución completa o con mínimas secuelas, y el 25-30% sigue un curso progresivo o recurrente, en general de lenta evolución a lo largo de una o varias décadas.

El 5-10% mueren por insuficiencia respiratoria progresiva y Cor Pulmonale.

La aparición aguda con síntomas constitucionales, fiebre o eritema nudoso tiene un buen pronóstico.

Por el contrario, el desarrollo insidioso de la enfermedad, la edad avanzada, la raza negra, la presencia de lesiones extratorácicas (óseas o cutáneas), la disnea o la tos persistente sugieren evolución crónica con posible desarrollo de Fibrosis Pulmonar.

El 65% de los casos, en estadio I radiológico presenta una resolución completa de la enfermedad.

El 50% en estadio II y el 20% en el estadio III resolverán completamente.

Conducta terapéutica:

La Sarcoidosis es una enfermedad potencialmente autolimitada que no requiere tratamiento si no hay afectación orgánica que pueda ocasionar disfunción. El tratamiento de elección son los corticoesteroides, existen indicaciones absolutas para estos:

- Afectación ocular (vía tópica en la uveítis anterior y sistémica en la uveítis posterior y neuropatía óptica).
- Afecciones cutáneas.
- Lupus pernio.
- Alteraciones endocrinas e hipotalámicas.
- Pancitopenias por hiperesplenismo.
- Sarcoidosis de las vías respiratorias altas graves que ocasionen obstrucción.
- Sarcoidosis endotorácica en los estadios II si los pacientes están sintomáticos y/o presentan alteración funcional y/o la radiología empeora durante el seguimiento.
- Los pacientes en estadio III los tratamos, aunque no presenten síntomas ni alteración funcional y los casos que al diagnóstico presentan signos de fibrosis, estadio IV, si se demuestra actividad con alguno de los marcadores.

Se han propuesto varios regímenes terapéuticos en relación al tipo de

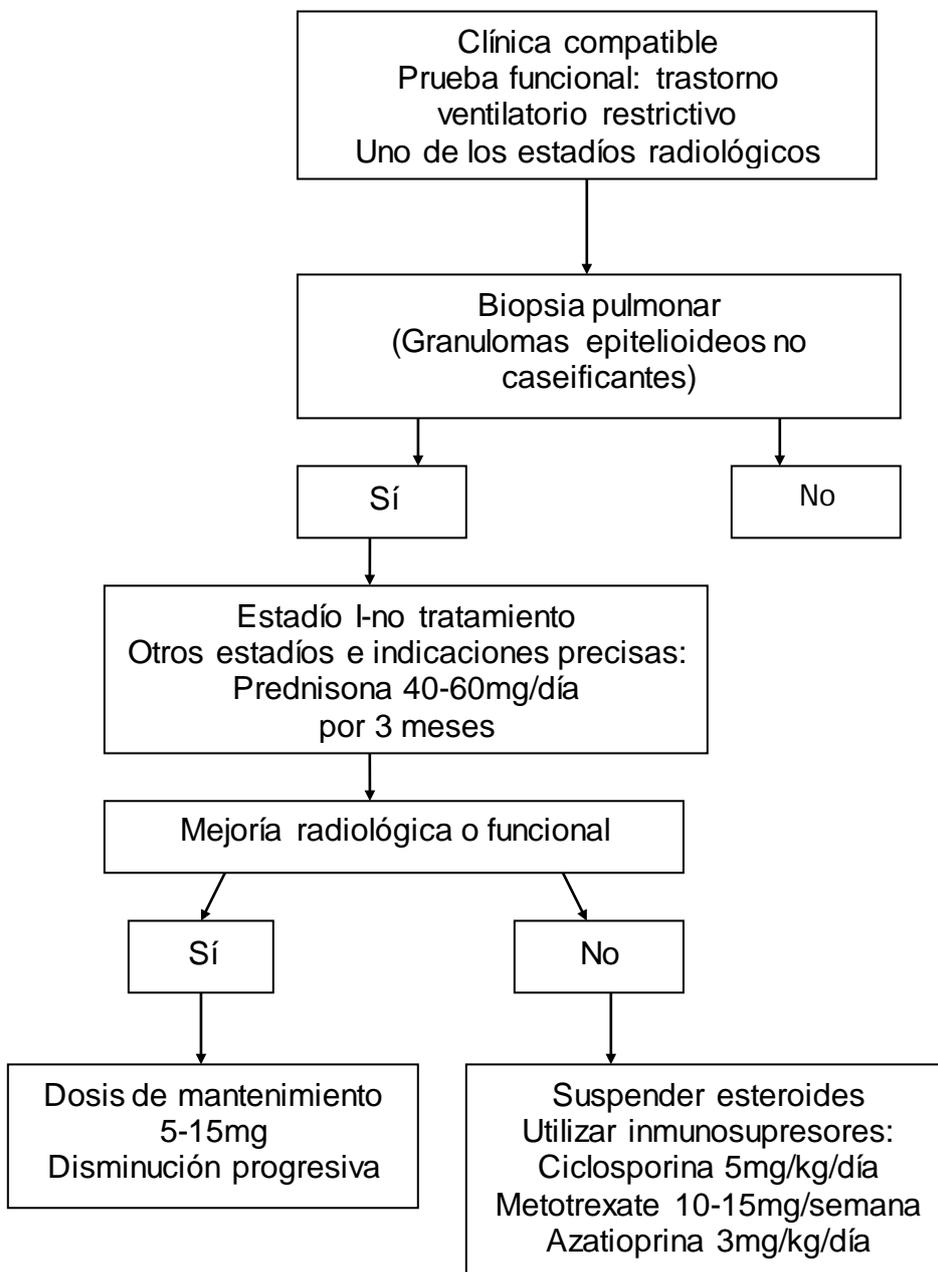
corticoesteroide, duración y vías de administración.

Las pautas más usadas son: Prednisona 1mg/kg/día durante 3 meses con pauta de descenso hasta una dosis de mantenimiento mínima necesaria para mantener la mejoría o la remisión sin recurrencia, dicha dosis se debe administrar de 1-2 años.

Otras alternativas son los inmunosupresores:

- Ciclosporina (5mg/kg/día)
- Metotrexate (10-15mg/semana)
- Azatioprina (3mg/kg/día)

Algoritmo diagnóstico y tratamiento de la Sarcoidosis:



Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos Humanos	% de disponer del personal calificado según lo establecido para este protocolo	>95%
Recursos Materiales	% de disponibilidad de los equipos médicos básicos para la aplicación del PA (broncoscopio, espirómetro, TAC, equipo de rayos X, fluoroscopio y sonografía)	>95%
	% de disponibilidad de locales y equipos no médicos para la aplicación del protocolo	>95%
	% de disponibilidad de los estudios necesarios en los laboratorios implicados (Lab. Clínico, Microbiología y Anatomía Patológica)	>95%
	% de disponibilidad de los medicamentos necesarios, según protocolo	>95%
Recursos Organizativos	% de disponibilidad de planillas para la recogida de datos de las Historias clínicas	100%
	% de datos en la base de datos	100%

Indicadores de procesos	Estándar

% de cumplimiento de la consulta pre-ingreso para la clasificación adecuada de los pacientes.	100%
% de aplicación del algoritmo diagnóstico y terapéutico en los pacientes que serán incluidos.	>90%
% de lograr el diagnóstico histológico preciso, siempre que el estado clínico del paciente lo permita.	>30%
% de cumplimiento del seguimiento de los casos según los intervalos propuestos en el PA.	>90%

Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes que logran una estabilización lesional y funcional con la terapéutica.	>60%
% de incremento de la supervivencia a los 5 años de los casos tratados.	>40%
% de lograr la adherencia al tratamiento en los pacientes diagnosticados.	>80%

Bibliografía

Collard HR. (2013). Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Epidemiology*.5: 483–492.

Cottin V, et al. (2012). Velcro crackles ¿the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*; 40: 519–521.

Curbelo P. (2013). Encuesta de EPID en Latinoamérica–ALAT. *Respirar*. 5:5–8.

Chih–Cheng Lai, Cheng–Yi Wang, Shin–Ming Lu, et al. (2012). Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan e A population–b study. *Respiratory Medicine*. 106:1566–1574.

Gómez Carrera L, Gema Bonilla H. (2013). Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Arch Bronconeumol*. 49:249–26.

Jankowich MD, Rounds SI. (2012). Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome. *Chest*.141:222–231.

King TE, Bradford WZ, Castro–Bernadini S, et al. (2014). ASCEND study group: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 370: 2083–92.

Lee JS, Kim EJ, Lynch KL et al. (2013). Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis *Respiratory Medicine*. 107: 249–255.

Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. (2012). Prednisone, azathioprine and N-Acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Eng J Med.* 366:1968–1977.

Richeldi L, Du Bois R, Raghu G, et al. (2014). Efficacy and safety of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Eng J Med.* 370: 2071–82.

Rojas–Serrano J, González–Velásquez E, Mejía M, Sánchez–Rodríguez A, Carrillo G. (2012). Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin.*8: 68–71.

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2093-101.

Vázquez–García JC, et al. (2014). Salud respiratoria en América Latina: número de especialistas y formación de recursos humanos. *Arch Bronconeumol;* 50:34–9.

Vij R, Noth I, Stek ME. (2011). Autoimmune–features interstitial lung disease: A distinct entity. *Chest.* 140: 1292–1299.

Wells A, Kelleher W. (2013). Idiopathic Pulmonary fibrosis Pathogenesis and Novel Approaches to Immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med;* 187: 677–679.

Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández–Fabrellas E, et al. (2013). Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.;* 49:343–353.

