

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Lo que el Médico de Familia debe conocer

Esta guía esta dirigida a los Médicos de Familia y otros especialistas que pudieran estar interesados en esta enfermedad. En ella se destacan avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la FPI, líneas de investigación en las que se esta trabajando y pautas a seguir con estos pacientes.

CONCEPTO

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial progresiva del pulmón, de evolución generalmente fatal, caracterizada por un patrón de inflamación, cicatrización, proliferación de fibroblastos y deposición de matriz proteica del tejido conectivo pulmonar. Esta cicatrización (fibrosis) e inflamación conduce a la aparición de disnea y deterioro en el intercambio de gases, que puede conducir eventualmente a la muerte.

En el pasado la carencia de claros criterios para el diagnóstico de esta enfermedad, así como el hecho de que sus características sean similares a las de otras enfermedades, ha hecho que el diagnóstico correcto de la FPI haya sido difícil.

En fechas recientes diferentes sociedades han consensuado y actualizado los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad, así como para su tratamiento (ver lecturas recomendadas). Por otro lado un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos en esta enfermedad esta permitiendo la realización de ensayos clínicos con nuevas medicinas que pueden suponer una ayuda para el tratamiento de la FPI.

A veces esta enfermedad se etiqueta como su expresión anatomopatológica (Neumonía Intersticial Usual-NIU) y en el mundo anglosajón se le suele denominar todavía como Alveolitis Fibrosante Criptogenética.

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

El conjunto de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) comprende un grupo de más de 150 procesos diferentes, caracterizados por fibrosis e inflamación del intersticio pulmonar. Como todas ellas, la FPI es una enfermedad infrecuente. Aproximadamente unas 8.000 personas en España padecen FPI y se estima que cada año se desarrollan 2.500 nuevos casos. La enfermedad tiende a afectar más a hombres que a mujeres, y normalmente la padecen personas de entre 50 y 70 años de edad.

La incidencia de la enfermedad esta creciendo, no sabemos si por un aumento de la incidencia real o porque ahora se diagnostica mejor a los pacientes, como parece indicar la mayor tasa de realización de tomografías computerizadas de alta resolución (TACAR). El deterioro clínico ocurre en todos los pacientes y a los 5 años la tasa de supervivencia se sitúa entre el 30% y el 50%, siendo 2,6 años el promedio de vida tras el diagnóstico.

Aunque su etiología es desconocida, se han identificado varios factores de riesgo potenciales, que incluyen tabaquismo, uso de antidepresivos, reflujo gastroesofágico, exposición ocupacional a ambientes polvorientos, infección viral y predisposición genética. En algunos casos hay una incidencia familiar del proceso. A esto se le denomina Fibrosis Pulmonar Familiar (FPF). La expresión clínica, diagnóstico, tratamiento y el pronóstico de FPF es similar a los de la forma idiopática.

PATOGÉNESIS

Como la palabra idiopática implica, la causa de la FPI es desconocida. La investigación indica, no obstante, que están implicados cambios en los procesos curativos normales del pulmón.

En las EPID en general hay inflamación crónica de los pulmones y una reparación incontrolada y exagerada del tejido pulmonar (proliferación de los fibroblastos y deposición de matriz extracelular).

Al examen histológico los pulmones en la FPI exhiben un patrón de zonas normales que alternan con zonas de inflamación intersticial, fibrosis y "pulmón en panal". Aunque los mecanismos exactos por los cuales la lesión celular ocurre son desconocidos, los neutrófilos y los macrófagos alveolares activados parecen desempeñar un papel significativo en la patogénesis de la FPI. También parece haber un fallo en la reepitelización alveolar, fallo en la detención de la proliferación del colágeno y fallo en la rotura del colágeno por las metaloproteinasas normales.

DIAGNÓSTICO DE LA FPI

Aunque la FPI se considera ahora una enfermedad diferenciada, sus características clínicas no son específicas y se asemejan a las de otras EPID, haciendo difícil su diagnóstico (tabla 2). Otras enfermedades con síntomas similares han sido en el pasado diagnosticadas de FPI, a pesar de que los pronósticos varían ampliamente.

TABLA 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FPI

- Enfermedades sistémicas
 - Esclerosis sistémica progresiva
 - Lupus Eritematoso sistémico
 - Síndrome de Sjögren
 - Espondilitis anquilosante
 - Artritis reumatoide (RA)
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD)
 - Dermatomiositis/Polimiositis

- Neumonía crónica por aspiración

- Neumopatías inducidas por drogas/radiación
 - Antibióticos
 - Medicamentos cardiovasculares
 - Quimioterápicos
 - Radiación

- Enfermedades malignas
 - Linfoma
 - Linfangitis carcinomatosa

- Sarcoidosis
- Neumonitis de células gigantes (neumonía por metales pesados)
- Linfangioleiomiomatosis
- Neumonías intersticiales idiopáticas
- Neumopatías ocupacionales
 - Por polvos inorgánicos (fibrogénicos y no fibrogénicos)
 - Por polvos orgánicos
- Neumonía organizativa criptogénica (antes Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada)
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (antes Histiocitosis X, Granuloma eosinófilo)

- Neumonitis por hipersensibilidad
 - Polvos orgánicos
 - Bacterias
 - Proteínas animales
 - Hongos
 - Infección VIH
 - Complicaciones en el postrasplante de órganos (Bronquiolitis)
-

El consenso internacional recientemente publicado esta ayudando a eliminar la confusión que ha rodeado el diagnóstico de esta enfermedad. De acuerdo con ello es importante entender que para un correcto diagnóstico es necesario un enfoque multidisciplinario (clínicos, radiólogos y patólogos).

Elementos diagnósticos para el Médico de Familia

Los pacientes con FPI generalmente presentan disnea y tos seca y a la auscultación suelen oírse crepitantes finos tipo “velcro”. Un cierto grado de pérdida de peso y cansancio pueden ocurrir a medio plazo. En buena parte de los pacientes se pueden observar acropaquias. La radiografía del tórax suele presentar incremento del intersticio, que se ve como un retículo mas marcado de lo habitual, especialmente en las zonas basales y en la periferia de los pulmones, con borde del corazón borroso, mal delimitado (“corazón vellosa”). La espirometría suele presentar una restricción, con disminución de la Capacidad Vital Forzada (FVC). Estos datos son suficientes para establecer el diagnóstico de sospecha.

Elementos diagnósticos para el Neumólogo

La evaluación adecuada del paciente con FPI requiere una historia clínica completa para excluir otras causas posibles de enfermedad intersticial, por ejemplo toxicidad pulmonar por medicamentos, o por exposiciones ambientales u ocupacionales. Tras el examen físico deberán realizarse las pruebas analíticas que figuran en la tabla 3.

TABLA 3. PRUEBAS DE LABORATORIO A REALIZAR EN LAS SOSPECHAS DE FPI*

- Hemograma
- Velocidad de sedimentación
- Inmunoglobulinas
- Perfil hepático
- CPK
- Enzima convertidora de la Angiotensina (ECA)
- Factor reumatoide
- Prueba de hipersensibilidad (precipitinas y/o IgE (total/específica))
- Anticuerpos antinucleares (ANA)
- Anticuerpos anticito plasma del neutrófilo (ANCA)
- Análisis básico de orina

* La mayor parte de las pruebas se hacen para descartar otras enfermedades que pueden cursar con alteraciones similares a las de la FPI.

Asimismo deben realizarse las siguientes exploraciones:

- Intradermorreacción de Mantoux (si no se tiene reciente)
- Una evaluación de la función respiratoria que incluirá
 - Espirometría
 - Volúmenes pulmonares estáticos¹
 - Capacidad de difusión para el monóxido de carbono
 - Pulsioximetría en reposo y tras ejercicio

Si la SaO₂ es menor del 90% se debe realizar también

- gasometría arterial

para valorar si el paciente necesita oxígeno suplementario.

- Ecocardiografía (valoración de presión arterial pulmonar)
- TACAR
- Biopsia pulmonar y lavado broncoalveolar:
 - Si no hay contraindicaciones se debe realizar una fibrobroncoscopia, con toma de biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar, analizándose las células y, si es necesario, realizando citometría de flujo, lo que nos permitirá confirmar/descartar otras posibilidades diagnósticas. En caso necesario debe realizarse una biopsia pulmonar por toracotomía o videotoracosocopia. Esta última es la preferida porque se asocia a una menor morbilidad, menos tiempo de drenaje torácico y menor estancia hospitalaria.

Criterios diagnósticos en ausencia de biopsia pulmonar

Quando no se dispone de una biopsia pulmonar que confirme definitivamente el diagnóstico, el consenso ha establecido criterios mayores y menores para diagnosticar, con razonable garantía la FPI (Tabla 4). Sin embargo, hay un acuerdo progresivo en la necesidad de realizar una biopsia del pulmón, si no hay contraindicaciones, ya que este procedimiento es la única manera fiable de obtener una evidencia del patrón NIU, el patrón anatomopatológico esencial para el diagnóstico de FPI.

TABLA 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA FPI

Criterios mayores

- Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial, tales como toxicidad pulmonar por drogas, exposiciones ambientales y enfermedades del tejido conectivo.
- Estudios de función pulmonar anormales, que incluye evidencia de restricción (capacidad vital (FVC) reducida, a menudo con una relación FEV₁/FVC aumentada) y/o capacidad pulmonar total (TLC) disminuida, así como disminución del intercambio de gases (diferencia alveolo-arterial de O₂ aumentada en reposo o en ejercicio, o disminución de la capacidad de difusión (DLCO)).
- TACAR mostrando anomalías reticulares bibasales con ninguno o mínimo vidrio deslustrado.
- Biopsia transbronquial o lavado broncoalveolar con características que no apoyen ningún otro diagnóstico.

Criterios menores

¹.- Capacidad funcional residual (FRC), volumen residual (RV) y capacidad pulmonar total (TLC).

- Edad superior a 50 años
- Inicio insidioso de disnea de esfuerzo, no explicada por otra causa
- Duración de la enfermedad igual o superior a 3 meses
- Crepitantes bibasales secos, tipo “velcro”.

Para diagnosticar FPI deben cumplirse los cuatro criterios mayores y al menos tres de los menores

ASPECTO HISTOLÓGICO

En los años precedentes el término FPI fue aplicado a varias neumopatías intersticiales idiopáticas (NII) (Tabla 5). Hoy, sin embargo, la FPI se reconoce como una entidad clínica diferenciada de otras, con la apariencia histopatológica de la NIU. De esta manera la NIU aparece como un subconjunto específico de las NII, caracterizado por una distribución heterogénea de las lesiones, con asiento predominantemente subpleural, con la existencia de áreas de tejido pulmonar normal junto a otras áreas con inflamación intersticial, fibrosis y lesiones de “pulmón en panal” (honeycombing), expresivas de tabiques engrosados por colágena que rodean los espacios aéreos. La NIU se distingue de otras NII por la presencia de focos fibroblásticos en los bronquiolos.

TABLA 5. OTRAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

- Fibrosis pulmonar idiopática (Neumonía intersticial usual)
 - Neumonía intersticial no específica
 - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (Neumonía organizante criptogenética)
 - Neumonía intersticial aguda
 - Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial
 - Neumonía intersticial descamativa
 - Neumonía intersticial linfoide
-

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico actual incluye drogas antiinflamatorias (corticosteroides), sobre la base de que el daño intersticial produce inflamación y luego fibrosis. El consenso aconseja asociarlos a drogas citotóxicas, como azatioprina o ciclofosfamida. (Tabla 6). Hay que hacer notar que estas recomendaciones se hacen sobre la base de un consenso entre expertos, sin que haya ensayos clínicos que evidencien mejoría en la calidad de vida o en la supervivencia de estos pacientes con este tratamiento.

Esta pauta terapéutica es la que usamos porque no disponemos de otro tratamiento alternativo que haya demostrado una superior eficacia.

TABLA 6. TRATAMIENTO COMBINADO PARA LOS PACIENTES CON FPI

Sugerido por el consenso internacional.

Corticosteroides (prednisona o equivalente)

- 0.5 mg/kg de peso/día oralmente, durante 4 semanas

- 0.25 mg/kg/día durante 8 semanas mas
- Ir disminuyendo hasta 0.125 mg/kg/d o 0.25 mg/kg en días alternos
- Deben vigilarse, entre otros, los posibles efectos secundarios siguientes: Úlcera péptica, cataratas capsulares posteriores, aumento de la presión intraocular, hipertensión, alteraciones metabólicas y endocrinas (especialmente diabetes), alteraciones músculo-esqueléticas y efectos psicológicos.

más

Azatioprina

- 2 mg/kg de peso/día por vía oral (hasta 150 mg/d)
- Debe comenzarse con una dosis de 25-50 mg/d, aumentando 25-50 mg cada 1-2 semanas, hasta alcanzar la dosis total.
- Vigilar posibles efectos secundarios, especialmente hepatotoxicidad y anomalías hematológicas

o

Ciclofosfamida

- 2 mg/kg peso/día, por vía oral (hasta 150 mg/d)
- Debe comenzarse con una dosis de 25-50 mg/d, aumentando 25 mg/d cada 1-2 semanas, hasta alcanzar la dosis total.
- Los efectos secundarios posibles incluye daño vesical, desarrollo de neoplasias y anomalías hematológicas.

Duración del tratamiento farmacológico y controles

Para poder valorar la efectividad del tratamiento, éste debe mantenerse como mínimo 6 meses, pudiendo durar a veces varios años. La respuesta al tratamiento debe determinarse por la sintomatología clínica, la radiología y la exploración funcional.

Debe controlarse periódicamente la posible aparición de efectos secundarios, y de forma sistemática realizar hemograma y prueba de función hepática cada 2 semanas los dos primeros meses y después mensualmente.

Otros tratamientos farmacológicos

En los tratamientos a largo plazo con corticoides orales debe valorarse la realización de profilaxis de la osteoporosis. Puede ser necesario el uso de antitusígenos. Aquellos pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial necesitarán probablemente un ajuste en sus tratamientos. Puede aparecer intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes, que deberán ser corregidas.

Los procesos intercurrentes deben ser tratados por el médico de familia en la forma habitual, teniendo en cuenta que aquellos pacientes que estén recibiendo corticoides y/o inmunosupresores están en peores condiciones para defenderse de las infecciones.

Profilaxis.

Como norma general todos los pacientes con FPI deben ser vacunados contra la gripe, a menos que existan contraindicaciones.

En los pacientes que reciban corticoides y/o inmunosupresores y sean Mantoux positivo será necesario hacer profilaxis de la tuberculosis con hidracida a la dosis de 300 mg/día durante 6

meses, vigilando la función hepática. No hay acuerdo generalizado para la profilaxis de la infección con *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) en estos pacientes. Cuando se prescriba debe hacerse con Septrin forte a la dosis de 1 comp. cada 12 horas los lunes, miércoles y viernes, al menos durante los primeros seis meses de tratamiento.

Recientemente se está introduciendo, en los pacientes con FPI moderada y avanzada, la inmunización con vacuna antineumocócica, en dosis única.

Oxigenoterapia

En aquellos pacientes con PaO₂ inferiores a 55 mmHg en reposo o con importantes desaturaciones en ejercicio, se debe prescribir oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) en la forma habitual. Cuando estén recibiendo O₂ en reposo, al realizar ejercicio (deambular, bicicleta, etc.) se debe incrementar el flujo del O₂, como mínimo, al doble del de reposo.

Trasplante del pulmón

A menos que existan contraindicaciones, el neumólogo considerará el trasplante de pulmón para los pacientes con FPI y un estado clínico deteriorado, grave afectación funcional, dependencia del oxígeno y cortas expectativas de vida. La tendencia actual es a derivar al paciente a la Unidad de Trasplante Pulmonar para su evaluación de forma precoz, para no tener que actuar precipitadamente en las fases más graves. En dicha Unidad de Trasplantes se valorará su inclusión en lista de espera y se ajustará el tratamiento, si fuera necesario, para mejorar su estado con vistas al trasplante.

La realización del trasplante puede revertir totalmente el problema, incluida algunas consecuencias, como puede ser la hipertensión arterial pulmonar. No obstante se debe recordar que la supervivencia a los 5 años está entre el 50-60%, por lo que solo se trasplanta a aquellos pacientes cuya esperanza de vida es menor.

Medidas de soporte

Una forma de vida sana puede ayudar a sobrellevar mejor la enfermedad. Los pacientes deben ser ayudados a dejar el tabaco, si son fumadores, así como a hacer una dieta equilibrada, procurando hacer 5 comidas al día, ligeras, en vez de las 3 copiosas habituales. Asimismo deben descansar adecuadamente, así como realizar algún tipo de ejercicio suave e integral, adecuado a su capacidad y con aporte de O₂ cuando sea necesario. En este sentido podrían beneficiarse de un programa de rehabilitación respiratoria adecuado a su patología.

Finalmente se les debería invitar a enrolarse, tanto al paciente como a sus familiares, en alguna asociación de pacientes de la misma patología o similar, si existieran, con objeto de mejorar el soporte emocional.

Tratamientos experimentales

Los tratamientos actualmente disponibles para la FPI permiten obtener escasos beneficios. Por tanto es evidente que se necesitan nuevos tratamientos. Basados en los nuevos enfoques patogénicos de la enfermedad, en los últimos años se están realizando numerosos estudios con fármacos que se dirigen a varios aspectos de la enfermedad.

En el momento actual se están realizando o se han realizado ensayos clínicos con las siguientes sustancias:

- Interferón γ
- N-acetilcisteína
- Etanercept
- Pirfenidona
- Bosentan

En 2004 se han publicado resultados poco estimulantes para el interferon γ . La N-acetilcisteína, a la dosis de 1.800 mg/día, ha obtenido una evidente mejoría en el deterioro funcional, estando sus resultados pendientes de publicación.

Además de los ensayos clínicos, numerosas investigaciones se están realizando sobre esta enfermedad, incluyendo aspectos genéticos, que sin duda contribuirán en los próximos años a una mejor comprensión del proceso y a obtener nuevas alternativas terapéuticas.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y SEGUIMIENTO

Derivación al Neumólogo

Como criterio general, se deberán remitir al neumólogo:

- Todas las sospechas de FPI, con objeto de filiar adecuadamente el proceso.
- Aquellas FPI de difícil control por el tipo de medicación que estén recibiendo o por la mala evolución clínica, radiológica y/o funcional.
- Cuadros intercurrentes que desestabilizan la FPI y no se controlan con la medicación habitual
- efectos secundarios de la medicación no controlados con las medidas ya conocidas

Revisiones en Atención Primaria

Sin perjuicio de las revisiones que se hayan establecido por el neumólogo, el médico de familia debe revisar periódicamente a su paciente, vigilando especialmente:

- Cumplimiento del tratamiento
- Vigilancia de efectos secundarios no previstos o que supongan una seria amenaza para la salud del paciente
- Aparición de procesos intercurrentes (especialmente infecciones respiratorias agudas)
- Empeoramiento de la disnea
- Aparición de cianosis
- Aparición de signos de insuficiencia cardíaca

CUIDADOS Y SEGUIMIENTO POR ENFERMERÍA

Los pacientes con EPID se enfrentan, en buena parte de los casos, a una nueva situación que no es reversible. Deben abandonar el tabaco y adecuarse a la limitación progresiva que supone la enfermedad. La adecuada toma de la medicación y el uso correcto de los dispositivos inhaladores en su caso, la aparición de efectos secundarios -cifras de glucemia y de tensión arterial sobre todo-, un régimen de vida sano, -con dieta ligera, con 4-5 tomas al día y un cierto grado de ejercicio-, el uso de ropas sueltas que faciliten la respiración, etc. son aspectos importantes que deberían ser cuidados en estos pacientes.

A MODO DE RESUMEN

1. En un paciente con tos persistente de más de 3 meses de evolución y con crepitantes tipo velcro a la auscultación pulmonar, debe pensarse en la posibilidad de una FPI.
2. Una radiografía simple de tórax con incremento de las imágenes intersticiales de forma bilateral, especialmente en los dos tercios inferiores de ambos pulmones, debe hacernos sospechar FPI.

3. Todos los pacientes con sospecha de FPI deben ser remitidos al Neumólogo para confirmar o descartar el proceso.
4. El tratamiento de la FPI no es resolutivo en la actualidad.
5. Los pacientes con FPI pueden sufrir otras afecciones que deberán ser tratadas en la forma habitual. Debe recordarse siempre que los que estén en tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores están en situación de disminución de la inmunidad y actuar en consecuencia.

LECTURAS RECOMENDADAS

American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment (international consensus statement).

Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:646-664.

Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, Sueiro A, Villena V. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS.

Arch Bronconeumol 2003; 39, 12: 580-600

Rodríguez Becerra E, López-Campos Bodineau JL, Vidal Serrano S. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS

NEUMOSUR 2004; 16, 2: 147-154

Rodríguez Becerra E, Vidal Serrano S, Lama Herrera C. En DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN ATENCIÓN PRIMARIA. Capítulo sobre Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Editor: A. León Jiménez. ISBN: 84-93932341-9-2. 2004. Pág. 209-220.