



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO GENERAL**

AUTOR: DOMÉNICA ALEXANDRA TUFIÑO BEJARANO

DIRECTOR: DR. DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOMEQUE

CUENCA-ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

DECLARACIÓN

Yo, **DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO**; declaro bajo juramento que el presente trabajo de investigación es de mi autoría que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado la totalidad de las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento; y eximo expresamente a la **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA** y sus representantes legales de posibles o acciones legales. La **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**, puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y normatividad institucional vigente.

F: 

DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO

C.I.: 0105590723

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por todo papá y mamá, gracias por el esfuerzo que han hecho por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí. A mis hermanos Daniela, Marcelo y David que siempre estuvieron con sus palabras de aliento, espero poder ser un ejemplo para ustedes. A mi abuelita Mariana por ese inmenso amor y a mi abuelito Mario, mi angelito que me cuida desde el cielo quien fue el que me inculcó este amor por mi carrera.

Sin ustedes a mi lado no lo habría logrado, tantas desveladas sirvieron de algo y aquí está el fruto. Les agradezco a todos ustedes con toda mi alma el haber estado para mí en las buenas y malas, los amo mucho.

Todo esto es por y para ustedes.

▪ Contenido	
DECLARACIÓN	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CAPÍTULO I	8
1.1 <i>Introducción</i>	8
1.2 <i>Justificación</i>	9
CAPÍTULO II	10
2.1 <i>Diseño Metodológico</i>	10
2.2 <i>Limitaciones</i>	10
CAPÍTULO III	11
3. <i>Fundamento Teórico</i>	11
3.1 <i>Definición</i>	11
3.2 <i>Epidemiología</i>	11
3.3 <i>Etiología</i>	11
3.4 <i>Patogenia</i>	16
3.5 <i>Cuadro clínico</i>	19
3.6 <i>Diagnóstico</i>	19
3.7 <i>Tratamiento (Algoritmo 1 y 2)</i>	24
3.8 <i>Exacerbaciones</i>	30
CAPÍTULO IV	32
4. <i>Discusión</i>	32
CAPÍTULO V	35
5. <i>Conclusiones</i>	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	41

RESUMEN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una patología de etiología desconocida, cuyo diagnóstico suele ser tardío al presentar una sintomatología inespecífica que simula otras entidades pulmonares de mayor prevalencia, con un retraso en su diagnóstico de unos 2 años lo que conlleva una alta morbimortalidad.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva del tema en la que se incluyeron aquellos artículos científicos de relevancia relacionados con la fibrosis pulmonar idiopática, publicados en los últimos 5 años o aquellos que se consideraron pertinentes. Para ello, se empleó como motor de búsqueda PubMed. Con la métrica de Elsevier (SCIMAGO Journal Rank) se seleccionaron aquellos pertenecientes a los cuartiles 1-4.

Conclusiones: La FPI es una forma de neumonía intersticial fibrosante de curso progresivo, con una evolución clínica incapacitante que reduce considerablemente la esperanza de vida del paciente y en la que el trasplante pulmonar es la alternativa más efectiva. Por ello, es importante un reconocimiento y un diagnóstico precoz, así como la identificación de aquellos factores de riesgo de progresión.

Palabras Clave: FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA, TRASPLANTE PULMONAR, ANTIFIBRÓTICOS, NINTEDANIB, PIRFENIDONA, TABACO.

ABSTRACT

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a pathology of unknown etiology, the diagnosis of which is usually late when it has an unspecific symptomatology that simulates other lung entities of higher prevalence, with a delay in its diagnosis of about 2 years which leads to a high morbidity.

Methodology: A comprehensive bibliographic review of the topic included those relevant scientific articles related to idiopathic pulmonary fibrosis, published over the past 5 years or those deemed relevant. To do this, it was used as a PubMed search engine. With the Elsevier (SCIMAGO Journal Rank) metric, those belonging to quartiles 1-4 were selected.

Conclusions: IPF is a form of progressive-course fibrous interstitial pneumonia, with a crippling clinical evolution that significantly reduces the patient's life expectancy and in which pulmonary transplantation is the most effective alternative. Therefore, early recognition and diagnosis is important, as well as the identification of those risk factors for progression.

Keywords: IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS, PULMONARY TRANSPLANTATION, ANTIFIBROTICS, NINTEDANIB, PYRPHENIDONE, TOBACCO.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La FPI es una entidad que se incluye dentro del grupo de enfermedades pulmonares intersticiales de etiología desconocida, siendo una forma grave de fibrosis pulmonar que está asociada con una elevada morbimortalidad (1-3).

La FPI tiene una incidencia variable según la población estudiada, desde 7.44 por 100.000 habitantes en el Reino Unido pudiendo alcanzar los 16.3 por 100.000 habitantes en algunas series de Estados Unidos (4).

En cuanto a su fisiopatología, ésta es multifactorial y conlleva a un deterioro progresivo de la función pulmonar. Se han relacionado algunos factores de riesgo de progresión, como factores ambientales, agentes microbianos o algunas patologías previas como el reflujo gastroesofágico, todo ello, sobre una probable base genética que le confiere al paciente cierta susceptibilidad a la enfermedad (5,6).

Los pacientes van a presentar una sintomatología inespecífica, que será la causa fundamental del retraso del diagnóstico, por lo que, es imprescindible la combinación de una historia clínica detallada con la realización de estudios de imagen radiológicos y en ocasiones, también, la necesidad de realizar estudios histopatológicos para poder llegar a un diagnóstico definitivo, siendo la biopsia pulmonar (BP) el Gold Estándar, sin embargo, dado que se trata de una técnica invasiva no exenta de riesgos, que la edad media de los pacientes es cercana a los 65 años y que habitualmente éstos presentan comorbilidades asociadas, esta técnica se reserva para situaciones seleccionadas (3,4,7).

Entre los síntomas más destacados se encuentran la disnea progresiva, siendo ésta de mínimos esfuerzos en etapas avanzadas de la enfermedad (8).

El pronóstico de la FPI es infausto con una mediana de supervivencia de los 2.5 a 3.5 años (4).

El trasplante pulmonar es la única medida efectiva capaz de aumentar la esperanza de vida de estos pacientes, aumentando hasta los 10 años en el caso del trasplante bipulmonar. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a esta opción terapéutica (9).

Entre las medidas farmacológicas estudiadas, se ha observado que el empleo de fármacos antifibróticos como la pirfenidona y el nintedanib pueden ralentizar la tasa de deterioro de la función pulmonar, sin evidencia de modificación del curso final de la enfermedad con desarrollo de hipertensión pulmonar severa e insuficiencia respiratoria grave en estadios avanzados que conllevan al fallecimiento del paciente (10,11).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con FPI presentan disnea, tos y astenia, sintomatología que provoca una reducción de la actividad física diaria y de la fuerza muscular, conduciendo a una calidad de vida precaria y a menudo al aislamiento social con aumento del nivel de dependencia e inmovilidad a medida que avanza la enfermedad y que conduce a un número importante de complicaciones cardiopulmonares. Además, estos pacientes experimentan trastornos depresivos y de ansiedad, constituyendo una situación de difícil manejo tanto para los pacientes como para sus cuidadores (8,12,13).

La FPI es una entidad fácilmente confundida con otras patologías de origen respiratorio y en la que el diagnóstico se realiza de manera tardía implicando valoraciones multidisciplinarias por parte del servicio de neumología, de radiología y de anatomía patológica requiriendo, por tanto, mayores recursos sanitarios (14).

La presente revisión pretende abordar los diferentes aspectos relevantes sobre la FPI y ofrecer un enfoque actualizado que permita tener un conocimiento más profundo del tema, con el objetivo de poder identificar tempranamente a estos pacientes ofreciéndoles un manejo oportuno que permita mejorar su calidad de vida y reducir, en la medida de lo posible, las complicaciones asociadas, así como, la posibilidad de ofrecer al paciente el trasplante pulmonar en etapas iniciales, siendo este último el único tratamiento que ha demostrado aumentar la supervivencia (9).

CAPÍTULO II

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva del tema en la que se incluyeron artículos científicos relacionados con la Fibrosis Pulmonar idiopática de relevancia y publicados en los últimos 5 años, con énfasis en la epidemiología, etiología, diagnóstico, tratamiento y complicaciones. Para ello, se empleó el motor de búsqueda PubMed, el término aplicado fue “Idiopathic Pulmonary Fibrosis” [Mesh], empleando como descriptores “fibrosis pulmonar idiopática”, “trasplante pulmonar”, “antifibróticos”, “nintedanib”, “pirfenidona” y “tabaco”. En la búsqueda se identificaron artículos relacionados con el tema a estudio y publicados en revistas indexadas, con un índice de impacto dentro de los cuartiles Q1 a Q4 de la métrica de Elsevier (SCIMAGO Journal Rank).

Tras el análisis y desarrollo del trabajo se elaboró una matriz de consolidación con los artículos más relevantes (anexo 1 y anexo 2).

2.2 LIMITACIONES

En la realización de la revisión bibliográfica existieron limitaciones en relación con la disponibilidad a determinadas publicaciones sin acceso libre.

CAPÍTULO III

3. FUNDAMENTO TEÓRICO

3.1 Definición

La FPI es una enfermedad respiratoria intersticial de curso progresivo y caracterizada por una disminución gradual de la función pulmonar, que conduce a una rápida insuficiencia respiratoria y al deceso de los pacientes, con una supervivencia en aquellos no tratados de unos 3 a 4 años (15-17).

En estudios de imagen (tomografía computarizada), la FPI se define por un patrón reticular pulmonar a modo de panal de abejas afectando predominantemente a las bases pulmonares similar al hallado en otras entidades respiratorias intersticiales (18).

3.2 Epidemiología

La FPI tiene una incidencia variable dependiendo de la población a estudio. Así, en el Reino Unido, supone una incidencia de alrededor de 7.44 casos por 100.000 habitantes, mientras que en Estados Unidos existen series que pueden llegar a alcanzar los 16.3 casos por 100.000 habitantes o incluso alcanzando los 93,7 casos por 100000 habitantes en una revisión sistemática realizada por Hutchinson (19) que incluía la década del 2001 al 2011. Se estima que la prevalencia a nivel mundial puede llegar a ser cercana a los 60 casos por 100.000 habitantes (20).

Esta entidad afecta predominantemente a varones mayores de 65 años (21,22).

La tabla 1 resume algunos de los principales estudios de la incidencia de FPI (14) (Anexo 3).

En cuanto a la supervivencia global, el estudio PROGRESS nos mostró datos sobre pacientes con FPI que estuvieron ingresados en el hospital en Lyon, Francia, entre el 2010 y 2017. En este estudio se observó que aquellos pacientes que presentaron una pérdida de la cuarta parte de su función pulmonar o una pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) $\geq 10\%$, tuvieron una supervivencia a los 3 años del 83% y a los 5 años del 72% (23).

3.3 Etiología

Se han relacionado múltiples factores con el riesgo de progresión de la enfermedad, entre ellos, se encuentran factores ambientales como el polvo de la madera, el

polvo metálico, la piedra o la arena; los agentes microbianos como el virus de Epstein Barr y el virus de la hepatitis C, y algunas patologías previas como el reflujo gastroesofágico, la EPOC o la cardiopatía isquémica, todo ello, sobre una probable base genética que le confiere al paciente una susceptibilidad a la enfermedad. Entre estos factores genéticos destacan la longitud de los telómeros, la adhesión e integridad celular y la región promotora del gen que codifica a la mucina 5B (2,5,14,24).

Se han identificado variaciones genéticas predisponentes a esta enfermedad como la metilación del ADN, el acortamiento de los telómeros o la variante del promotor de la mucina 5B, existiendo familias que tienen varios miembros afectados de FPI. Se ha llegado a estimar que el 8% de los pacientes con FPI van a tener también un familiar de primer grado afecto (6,9,25).

Exposición ambiental

Los pulmones son unos órganos que están constantemente expuestos al medio ambiente. Estas exposiciones ambientales pueden ser extrínsecas o intrínsecas, Dentro de las extrínsecas destacan el humo de tabaco, la exposición a la ganadería o a la agricultura y dentro de las intrínsecas, las infecciones bacterianas, las infecciones víricas o las infecciones causadas por hongos. Todas estas exposiciones pueden producir lesiones recurrentes a nivel de las vías respiratorias creando un ciclo continuo de remodelación pulmonar y de fibrosis (6,25).

En personas genéticamente predisuestas, como por ejemplo, con mutaciones en la mucina 5B (MUC5B), en la transcriptasa inversa de telomerasa (TERT), en el componente de ARN de telomerasa (TERC), en la subfamilia A3 del casete de unión de ATP (ABCA3), o en la proteína de anclaje de la A-quinasa 13 (AKAP13), el aumento del recambio epitelial pulmonar, la activación de la inmunidad innata y la activación de los leucocitos va a conllevar la liberación de citoquinas profibróticas como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFA), integrina B6 activante (avB6), factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), que van activar a los fibroblastos diferenciándose a miofibroblastos y produciendo una fibrosis progresiva junto con un depósito de una matriz patológica (6,25) (Figura 1).

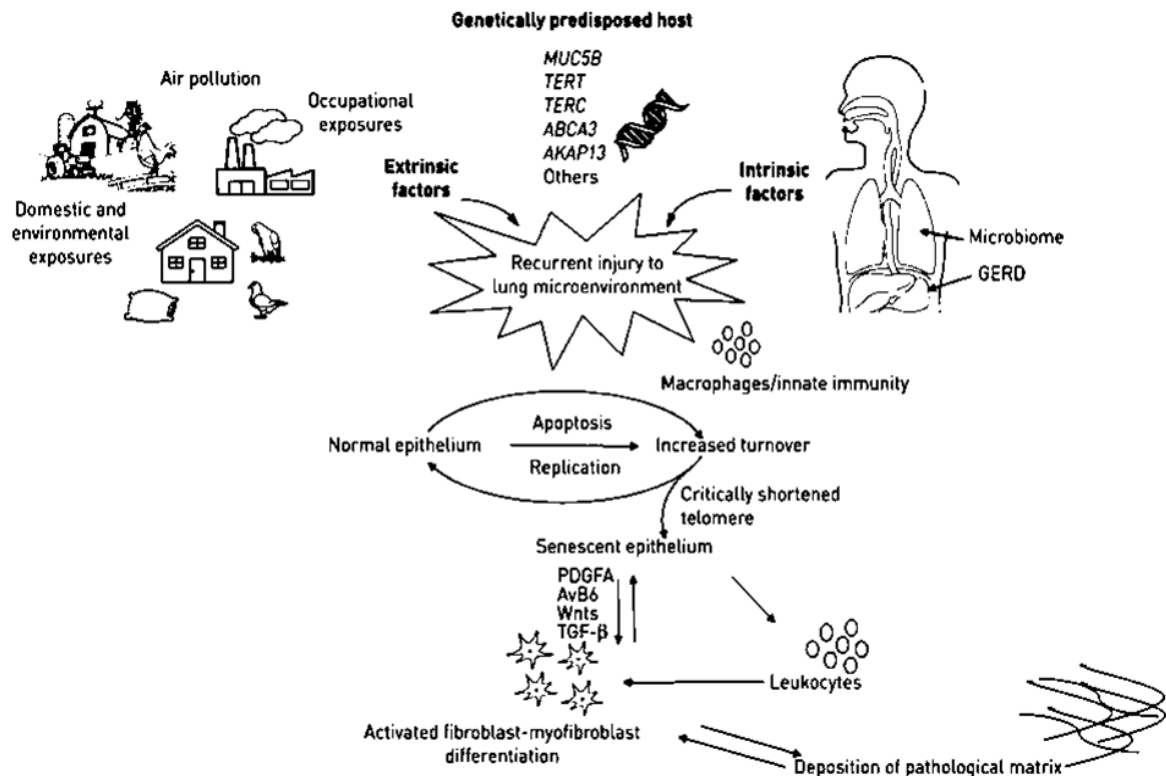


Figura 1. Representación de la patogénesis de la FPI. (6)

Dentro de las exposiciones extrínsecas, se observó como la exposición al dióxido de nitrógeno y la exposición al ozono se relacionaron fuertemente con la FPI pudiendo aumentar de manera considerable su incidencia. Además, la exposición al ozono se ha relacionado con el desarrollo de exacerbaciones agudas de la FPI asociándose a una alta mortalidad (26,27).

Por otra parte, el humo de tabaco también conduce a una acumulación de células inflamatorias en las vías aéreas de pequeño tamaño, en los espacios aéreos distales y en el intersticio, produciendo factor de crecimiento transformante que es un mediador central crucial en el desarrollo de FPI (28).

Microbiota pulmonar

La microbiota pulmonar está conformada por bacterias, hongos y virus que van a ser responsables de un daño directo en las células epiteliales respiratorias y de un daño indirecto al activar la respuesta inmune ante la infección. Los virus del grupo herpes y los adenovirus, además, van actuar como agentes exacerbadores de la enfermedad, de forma que muchos de los pacientes van a presentar un cuadro prodrómico de tipo viral antes del inicio de los síntomas de la enfermedad (29).

Envejecimiento

El envejecimiento se define como la disminución inevitable funcional dependiente del tiempo, caracterizado por una pérdida de la integridad fisiológica y del control homeostático. A nivel pulmonar existe una pérdida de la plasticidad celular, del estrés oxidativo y de la disminución de la capacidad para resolver la fibrosis tisular, por lo que la FPI puede representar una forma de envejecimiento pulmonar acelerado (30).

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Durante los episodios de reflujo, el contenido gástrico fluye sobre el esfínter esofágico superior, causando daño a las vías respiratorias superiores y al parénquima pulmonar en caso de que éstas lleguen al árbol traqueobronquial, Constituyendo por tanto un papel relevante en la etiología de la FPI. La prevalencia de ERGE en la FPI se encuentra entre el 87 y 94% (1,31,32).



Figura 2. Tomografía computarizada (TC) en la que se evidencia la tracción del esófago secundaria a la fibrosis pulmonar y la alteración de la arquitectura pulmonar a modo de panal de abejas (1).

Metilación del ADN

La metilación del ADN es un proceso epigenético hereditario que consiste en la adición de grupos metilo al ADN (Figura 3), modificando la función cuando esta alteración se encuentra en el gen promotor siendo capaz de reprimir la transcripción génica (2,33).

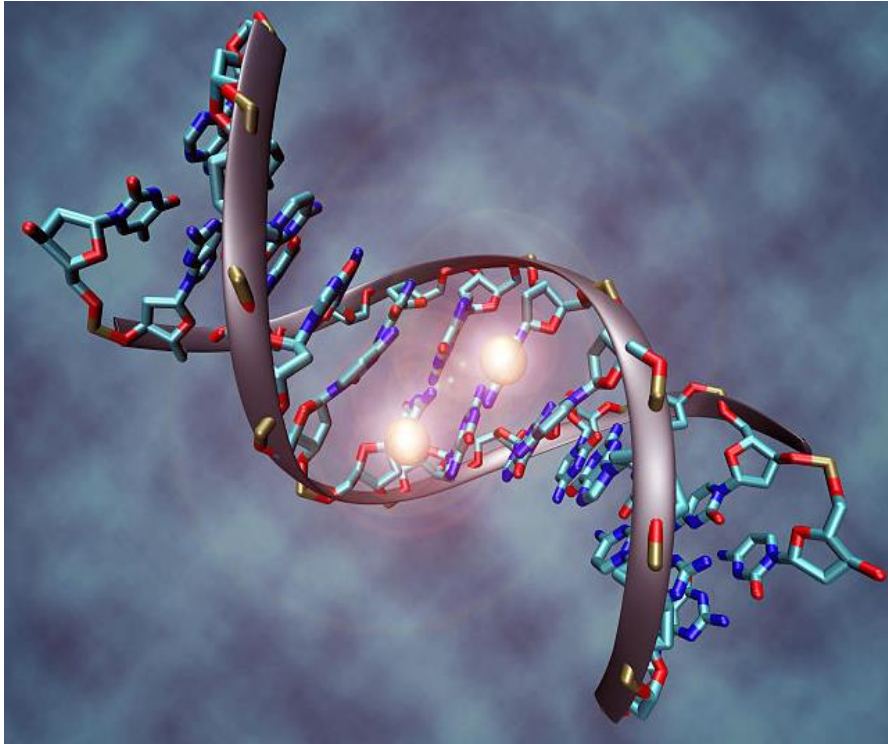


Figura 3. Molécula de ADN que está metilada en sus dos citosinas del centro (2).

La metilación de la citosina para formar 5-metilcitosina ocurre en la quinta posición del anillo de la pirimidina y tiene el efecto específico de reducir la expresión génica. Se asocia con la aparición y progresión de fibrosis pulmonar (FP) al cambiar el fenotipo y el destino de los fibroblastos, a través de la regulación de la activación celular, la diferenciación y el equilibrio de las expresiones genéticas fibrosas y antifibrosas. La reducción de mediadores como del antígeno de superficie celular (Thy-1), los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandina E2 (PGE-2), están relacionados directamente con el inicio de la fibrogénesis, la activación de la proliferación de los fibroblastos y la resistencia de la apoptosis (2,33) (Figura 4).

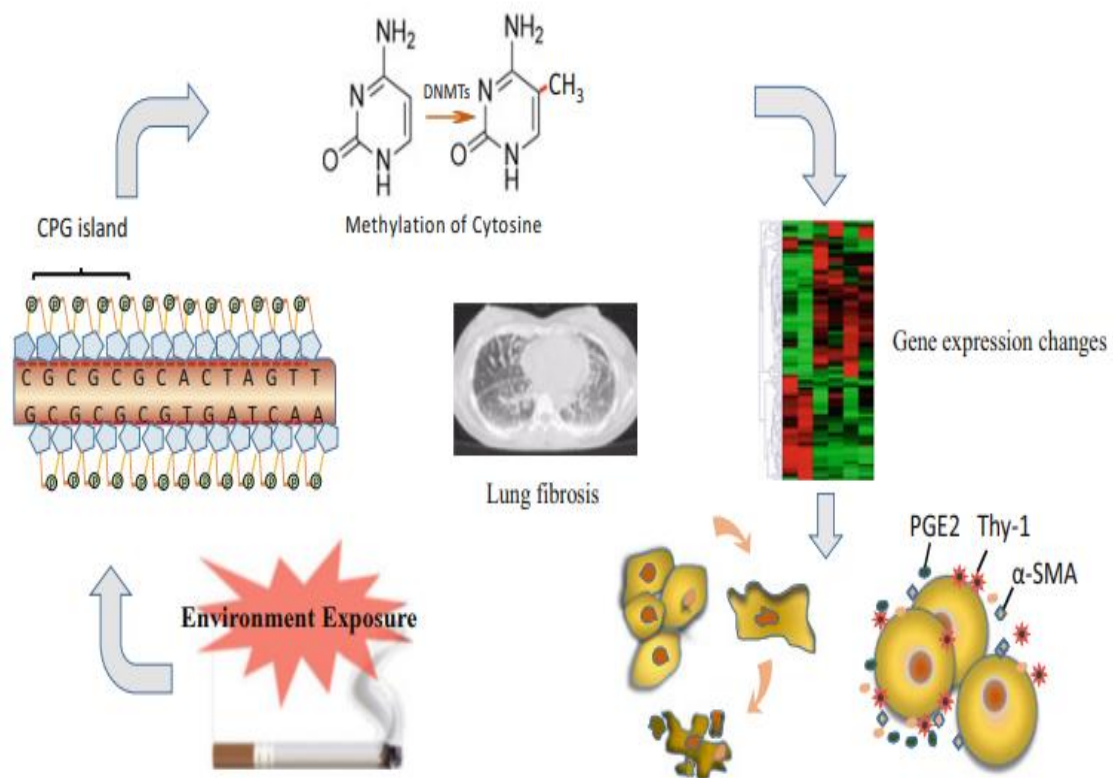


Figura 4. Esquema de la metilación del ADN (2)

3.4 Patogenia

La fibrogénesis que se produce en la FPI es un proceso dinámico que se inicia por la estimulación de factores intrínsecos o por factores ambientales donde se involucran interacciones complejas entre las células epiteliales, los fibroblastos, las células inmunes, los macrófagos, las células T y las células endoteliales. La lesión crónica del tejido pulmonar a nivel distal conduce a una alteración o a una pérdida de la función de las células alveolares tipo II (AT2), que promueven la reparación desregulada del alveolo dañado, la activación patológica de los fibroblastos y efectos desadaptativos en el pulmón (15, 34) (Figura 5).

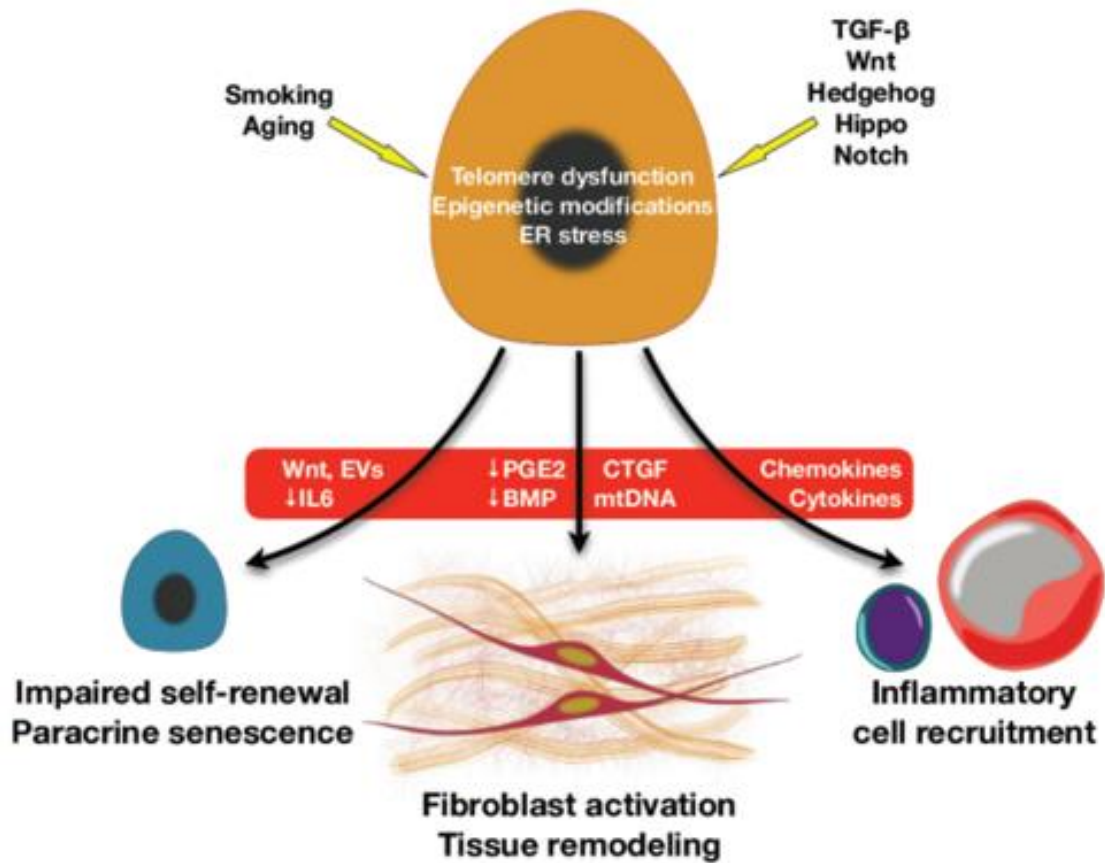


Figura 5. Esquema de la activación patogénica de los fibroblastos en la FPI (34).

Como consecuencia de los cambios desadaptativos, la lesión de las células epiteliales conduce a la secreción de mediadores inflamatorios. Se desencadena la activación plaquetaria que dará como resultado una mayor permeabilidad vascular y reclutamiento de leucocitos. Estas células inflamatorias van a liberar citocinas profibróticas como el TGF- β 1 que mediarán la activación y el reclutamiento de fibroblastos, así como su diferenciación en miofibroblastos y la posterior liberación de componentes de la matriz extracelular para promover la cicatrización de heridas. En la FPI, la respuesta aberrante a esa reparación conduce a una formación excesiva e irreversible de tejido cicatricial a nivel pulmonar, predominando colágeno tipo III en las fases tempranas de la enfermedad y colágeno tipo I en las etapas tardías (15,34) (Figura 6 y Figura 7).

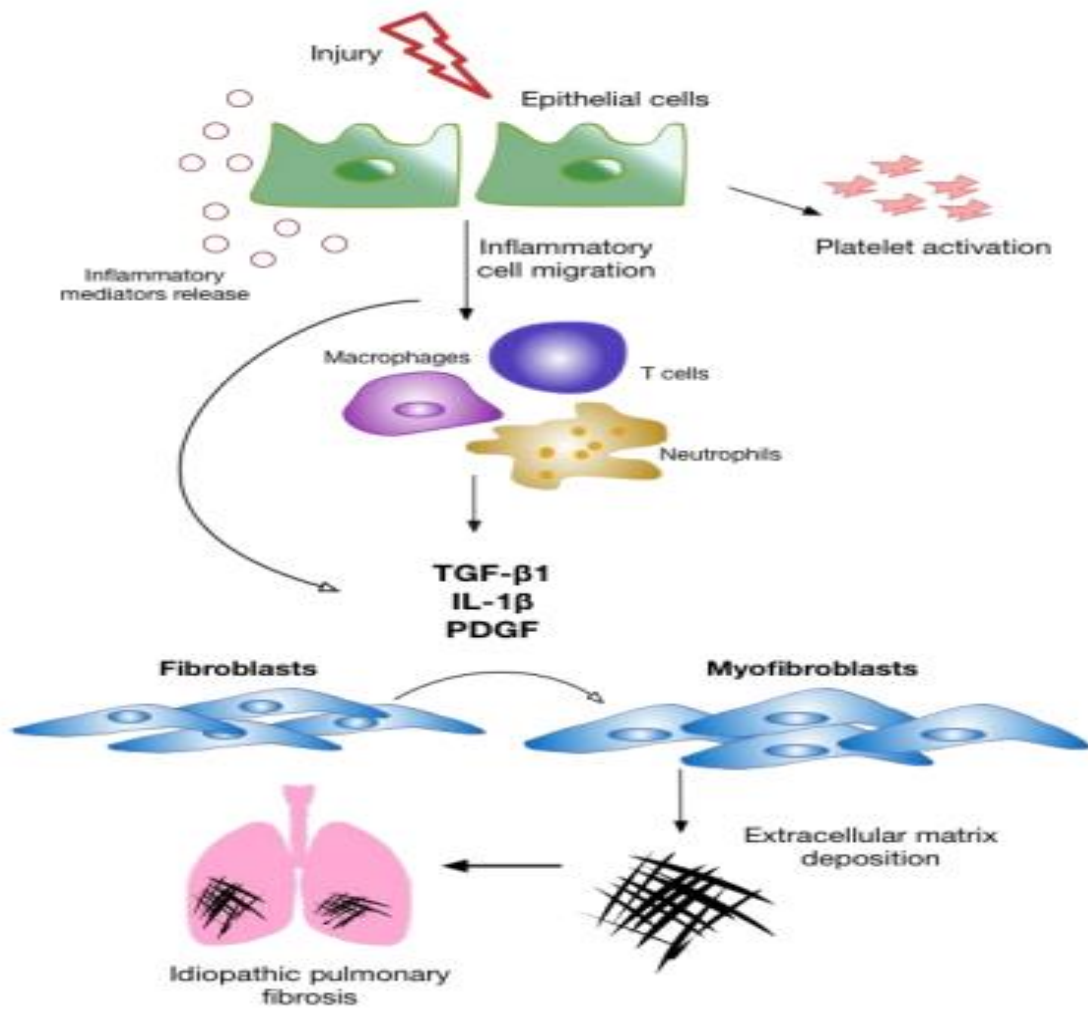


Figura 6. Esquema del proceso de excesiva cicatrización en la FPI (15).

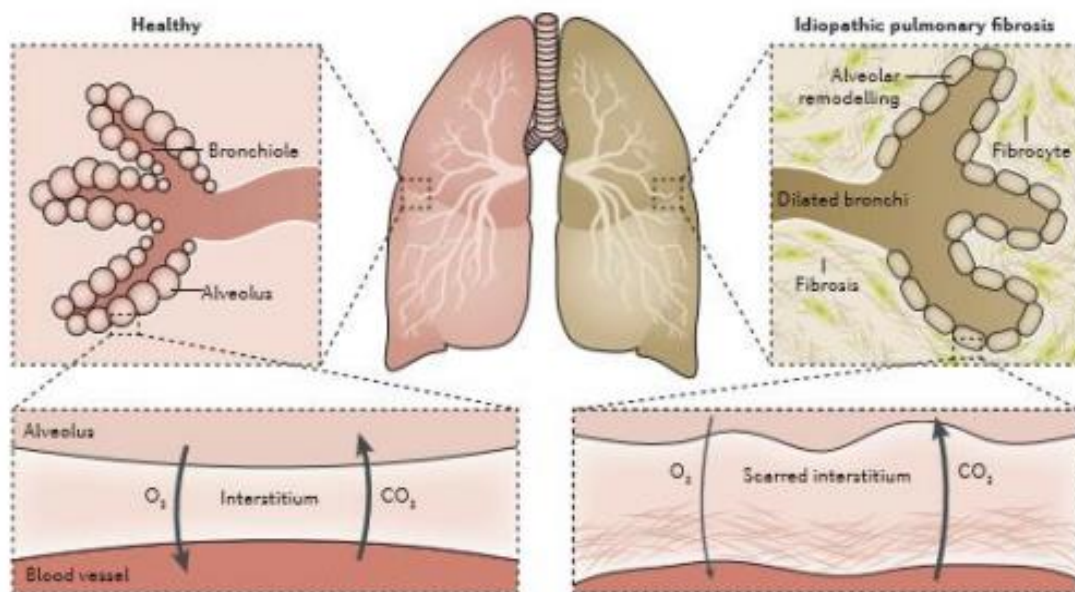


Figura 7. Comparación de lóbulo pulmonar sano y el lóbulo pulmonar con FPI (24).

3.5 Cuadro clínico

La clínica de los pacientes con FPI se caracteriza por disnea de esfuerzo acompañada frecuentemente por tos no productiva. Otros síntomas asociados pueden ser crepitantes inspiratorios, dolor torácico, acropaquias, astenia y anorexia e insuficiencia respiratoria en etapas avanzadas de la enfermedad (35).

En la valoración de los pacientes con FPI es de gran utilidad la escala Medical Research Council modificada (mMRC) que es una escala donde se estima la severidad de la disnea (36) (Anexo 4).

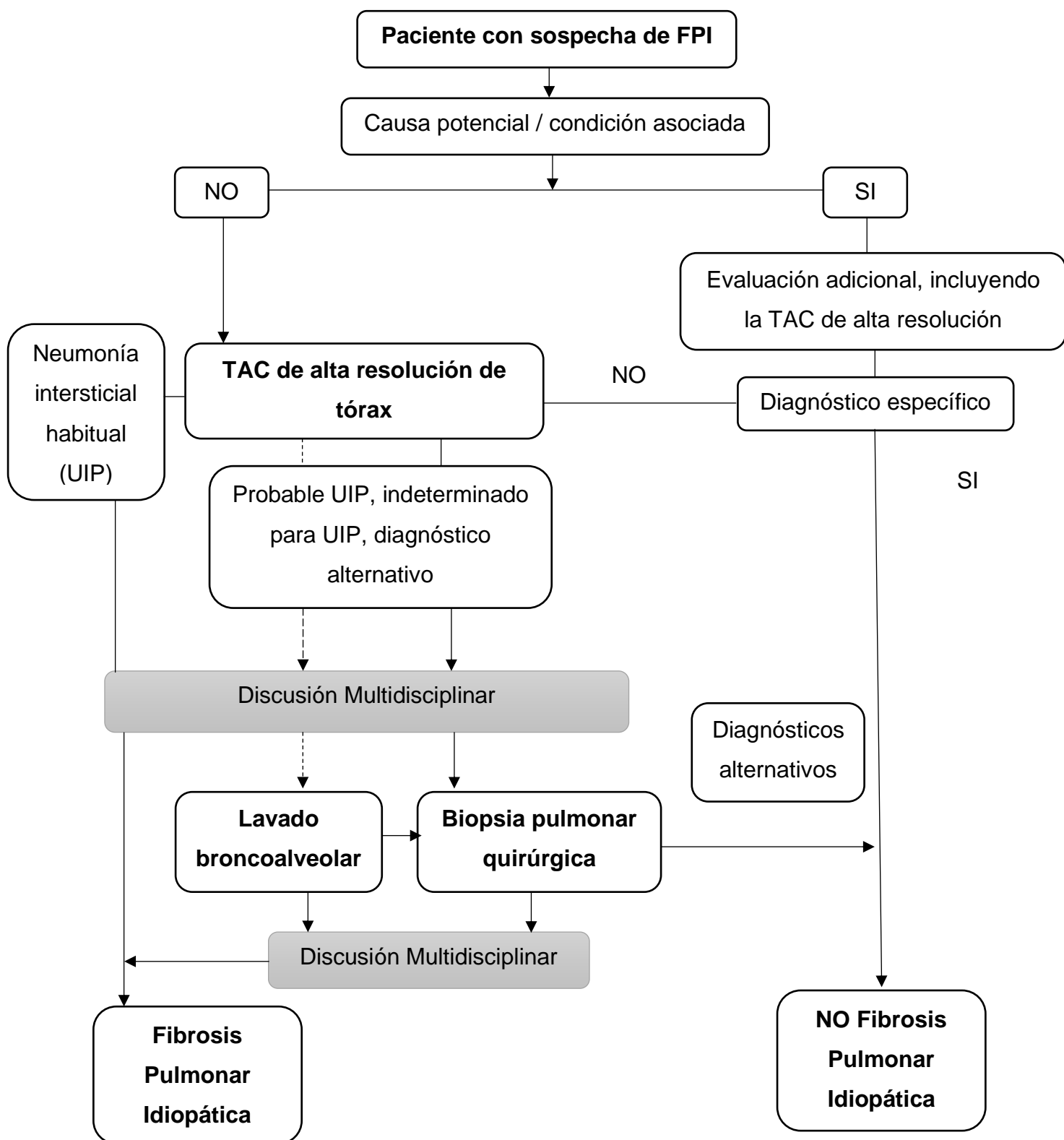
3.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la FPI frecuentemente es tardío dado que esta patología presenta una sintomatología inespecífica que puede ser atribuida a otras entidades pulmonares más prevalentes como el EPOC, el asma, o enfermedades cardiacas, requiriendo en la mayoría de las ocasiones un manejo multidisciplinar para llegar al diagnóstico definitivo (37).

Es importante la realización de una historia clínica completa donde se detallen las exposiciones ambientales y ocupacionales tales como la exposición a humidificadores, la presencia de mascotas, uso de productos de plumón o hábitos como el tabaquismo (37).

En cuanto a los exámenes complementarios, es necesario pruebas analíticas como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide, el péptido citrulinado anticíclico y los anticuerpos contra esclerodermia, entre otros que permitan realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de fibrosis pulmonar. Las pruebas de imagen como la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) permite valorar la extensión y la distribución de las lesiones con una alta sensibilidad y especificidad (14,37).

A continuación, se presenta un algoritmo diagnóstico de FPI (14).



En un registro australiano de FPI, creado en el 2012, y donde fueron analizados 647 pacientes durante 4 años, se observó que el 93% de los pacientes con FPI habían sido sometidos a pruebas radiológicas, el 92% a pruebas de función pulmonar y únicamente el 13% a técnicas invasivas como la biopsia pulmonar (29).

Tomografía computarizada de alta resolución

El papel de la TACAR en esta entidad es de gran utilidad permitiendo establecer si el paciente presenta FP. Además, permite caracterizar y clasificar según el patrón radiológico en 4 categorías (38) (Anexo 5).

En la TACAR la visualización de la formación de panal de abejas es una característica de FPI, con espacios de aire quísticos agrupados en una ubicación dorsal, basal y subpleural con paredes bien definidas de 3-10 mm de diámetro (4,38) (Figura 8).



Figura 8. Panal de abejas en cara anterior de ambos lóbulos superiores (4).

Además, la FPI puede presentar un patrón reticular, caracterizado por una red de líneas gruesas y delgadas, relacionadas con el engrosamiento del tabique interlobulillar (21,38) (Figura 9).

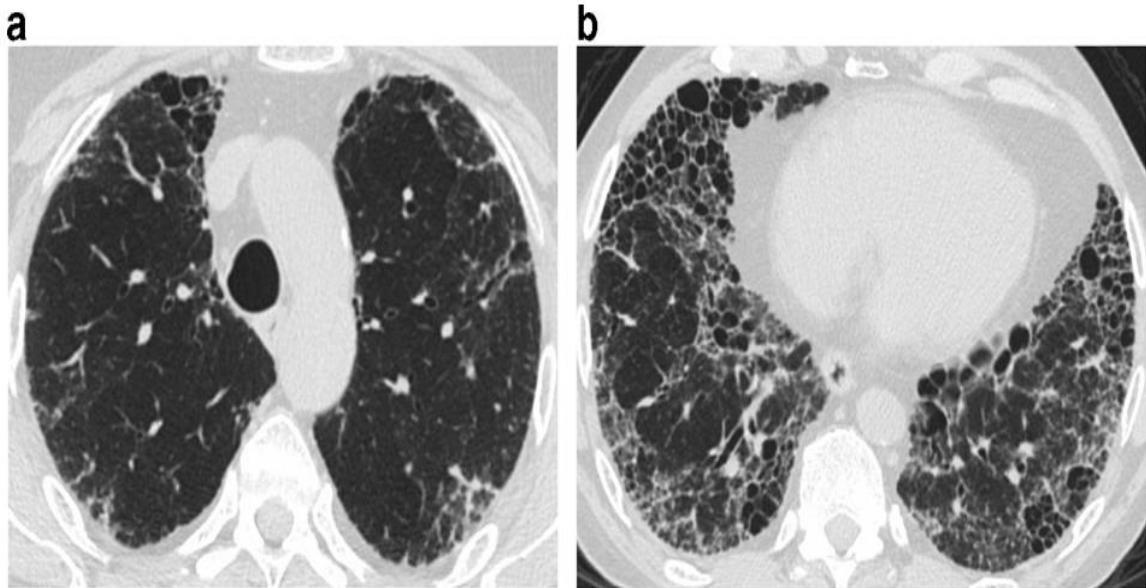


Figura 9. Las imágenes a y b muestran fibrosis subpleural con reticulación, bronquiectasias por tracción y formación de panales (21).

Las bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción son un sello distintivo de la FP y un marcador pronóstico importante. Representa una dilatación bronquial y bronquiolar irregular causada por la fibrosis retráctil en el parénquima pulmonar circundante. Se observa predominantemente en la periferia pulmonar (38) (Figura 10).

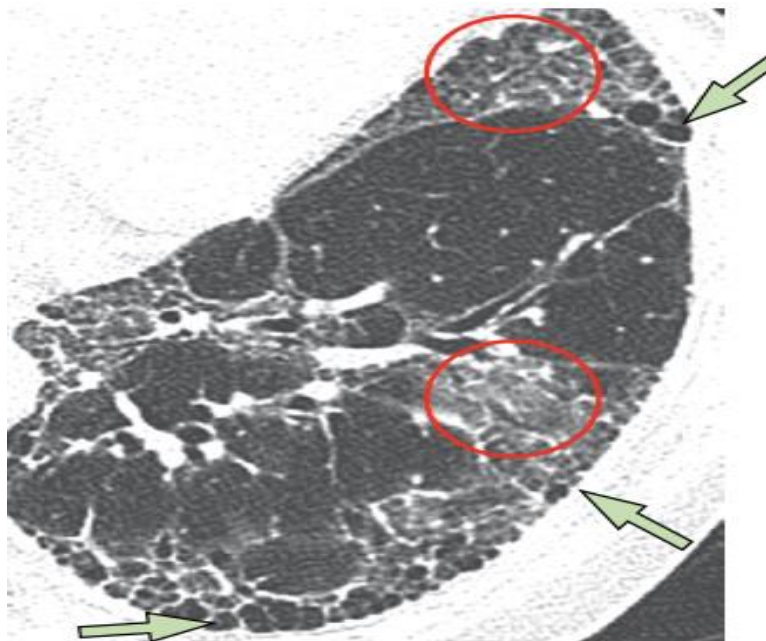


Figura 10. Una vista ampliada de formación de panales (flechas) y bronquiectasias (círculos) (38).

Biopsia pulmonar quirúrgica

La presencia de un patrón de neumonía intersticial usual típico (NIU) proporciona el diagnóstico de FPI no siendo necesaria otra información complementaria. Se debe considerar la biopsia pulmonar quirúrgica ante patrones de TACAR indeterminados o cuando las características clínicas sugieran otro diagnóstico alternativo. Las muestras de biopsia deben tomarse en varios lóbulos pulmonares y debe apuntar a áreas de pulmón enfermo. Cada muestra debe medir al menos 2-3 cm del margen pleural y tener una profundidad de 1-2 cm (14,39).

Histológicamente la FPI se caracteriza por la distorsión de la arquitectura pulmonar con fibrosis subpleural y/o paraseptal, afectación parcheada con áreas de pulmón normal que alternan con pulmón fibrótico, focos de fibroblastos y panales microscópicos con espacios aéreos quísticos revestidos de epitelio bronquiolar, con contenido mucoso y con células inflamatorias (Figura 11) (14,39).

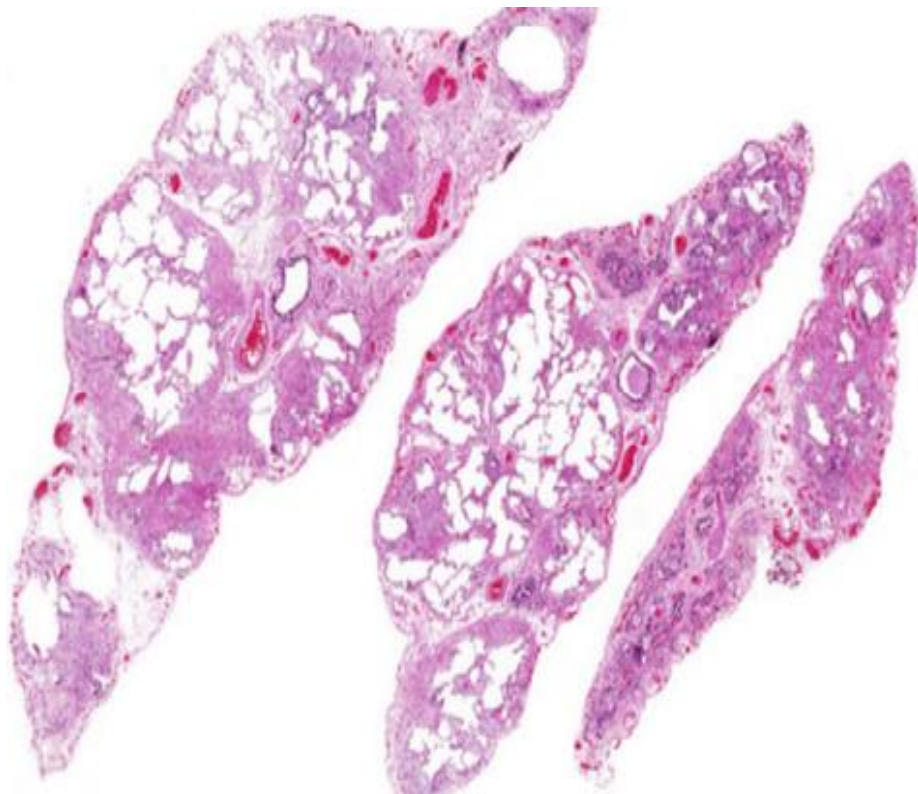


Figura 11. Una vista a bajo aumento de una biopsia pulmonar en la que se observa fibrosis en parche subpleural con áreas intermedias de parénquima pulmonar normal (14).

Criobiopsia pulmonar transbronquial

Se trata de una técnica de diagnóstico mínimamente invasivo, con un alto rendimiento diagnóstico, del 80%, precisa y con menores complicaciones que la biopsia pulmonar quirúrgica. Esta técnica emplea una sonda de congelación flexible, que se descomprime rápidamente a través de una pequeña boquilla provocando que el tejido se adhiera a la sonda (3,7,40).

En un estudio prospectivo estadounidense en el que se evaluaron 65 pacientes con FPI se observó que la criobiopsia pulmonar transbronquial permitió el diagnóstico de FPI en un 58% más que la biopsia pulmonar quirúrgica, aunque esta técnica no estuvo exenta de complicaciones. El 22% de la población estudiada presentó algún episodio de hemorragia de vías respiratorias de leve a moderada (7,40).

3.7 Tratamiento (Algoritmo 1 y 2)

Antifibróticos

Se ha demostrado que la pirfenidona y nintedanib, medicamentos antifibróticos, retrasan la progresión de la enfermedad y de la disminución de la capacidad vital forzada (CVF), pero no han proporcionado un alivio sintomático significativo de la disnea o de la tos ni tampoco en la mejoría de la calidad de vida (41).

El nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa diseñado principalmente como un inhibidor competitivo del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR-1 y del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR-2. También inhibe al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFR- α y β . Se ha observado, además, que tiene un efecto sostenido en la progresión de la tasa de reducción de la CVF tras 4 años de terapia. El efecto secundario más común de nintedanib es la diarrea (42).

El ensayo TOMORROW, un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, realizado en 432 pacientes diagnosticados de FPI de 25 países diferentes con una CVF $\geq 50\%$ del porcentaje estimado, fue el primero en evaluar la efectividad y seguridad de nintedanib, comparando cuatro dosis, 50 mg diarios, 500 mg dos veces al día, 100 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día. Se observó que dosis de 150mg/12h se asociaba a un enlentecimiento significativo de la caída de la función pulmonar y disminución de la frecuencia de exacerbaciones agudas (42).

En un ensayo aleatorizado doble ciego realizado en Massachusetts con más de 600 pacientes que presentaban un patrón fibrótico similar a la NIU y en el que comparaban nintedanib frente a placebo, se observó que la tasa ajustada de disminución de la CVF a las 52 semanas de tratamiento fue de -82,9 ml por año frente a una tasa ajustada -211,1 ml por año en el grupo de placebo (43).

La pirfenidona es una molécula con propiedades antifibróticas, antioxidantes y antiinflamatorias, que bloquea las principales vías de transducción de señales para la fibrosis, incluidas las del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento de fibroblastos y la interleuquina uno beta (IL-1 β). Reduce la acumulación de células proinflamatorias, así como la acumulación de matriz extracelular. Se observa un beneficio en el tiempo libre de progresión de la enfermedad, así como en la capacidad de ejercicio evaluada mediante la prueba de la marcha a los 6 minutos. La dosis recomendada de pirfenidona es de 2.403 mg/día dividida en 3 tomas, aumentando progresivamente su dosificación, 267 mg/8h la primera semana; 534 mg/8h la segunda semana; y 801 mg/8h la tercera semana. Entre los efectos adversos más frecuentemente asociados a la toma de la pirfenidona se encuentran la anorexia, las náuseas y la elevación de enzimas hepáticas (44).

Trasplante Pulmonar

El trasplante pulmonar es la única opción terapéutica que parece aumentar la esperanza de vida de los pacientes con FPI. Éste estaría indicado cuando exista una probabilidad acelerada de disminución de la CVF y, por tanto, un mal pronóstico, a corto plazo, del paciente. A medida que se ha ido profundizado en el conocimiento de la FPI y en los avances, sobre todo, en el área de la inmunología del trasplante y en los aspectos quirúrgicos (medios y técnica), la edad media de los receptores sometidos a trasplante pulmonar ha ido aumentando en las últimas décadas, de los 45 a los 55 años pudiendo, incluso, ser ofertado a pacientes mayores de 65 años que presenten escasa comorbilidad (Figura 12). Sin embargo, a pesar de estos progresos, la tasa de supervivencia general de los receptores pulmonares con FPI está entre los 4 y 5.5 años, dependiendo de las series, en trasplante único pudiendo superar los 10 años en trasplante bipulmonar (10,45,46).

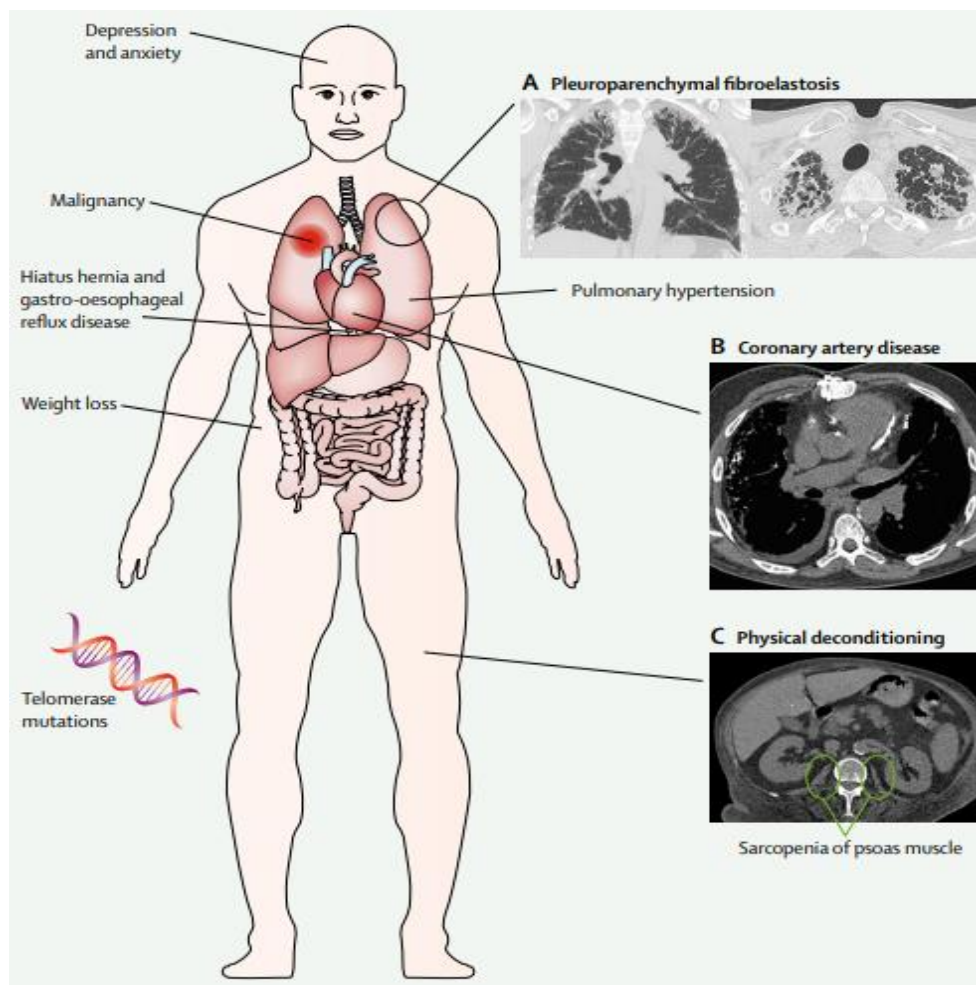


Figura 12. Comorbilidades importantes a considerar para los pacientes con FPI que se evalúan para un trasplante de pulmón (10).

Dentro de los criterios para la indicación del trasplante pulmonar se encuentran:

- Disminución de la CVF $\geq 10\%$ o de la capacidad de difusión pulmonar $\geq 15\%$ a los 6 meses de seguimiento.
- Desaturación $< 88\%$, una distancia recorrida menor de 250 metros o una disminución de más de 50 metros en la prueba de la marcha a los 6 minutos durante un período de 6 meses.
- Hipertensión pulmonar diagnosticada a través de cateterismo cardiaco o de ecocardiografía.
- Hospitalizaciones frecuentes por deterioro respiratorio, neumotórax o exacerbaciones agudas (45,46).

Trombomodulina alfa

La trombomodulina alfa es una proteína soluble humana recombinante compuesta por 498 aminoácidos. Tiene un efecto anticoagulante, que mejora la microcirculación pulmonar, previene la rápida disminución de la función respiratoria y ejerce un efecto antiinflamatorio. Además, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las exacerbaciones agudas (21,47).

Oxigenoterapia

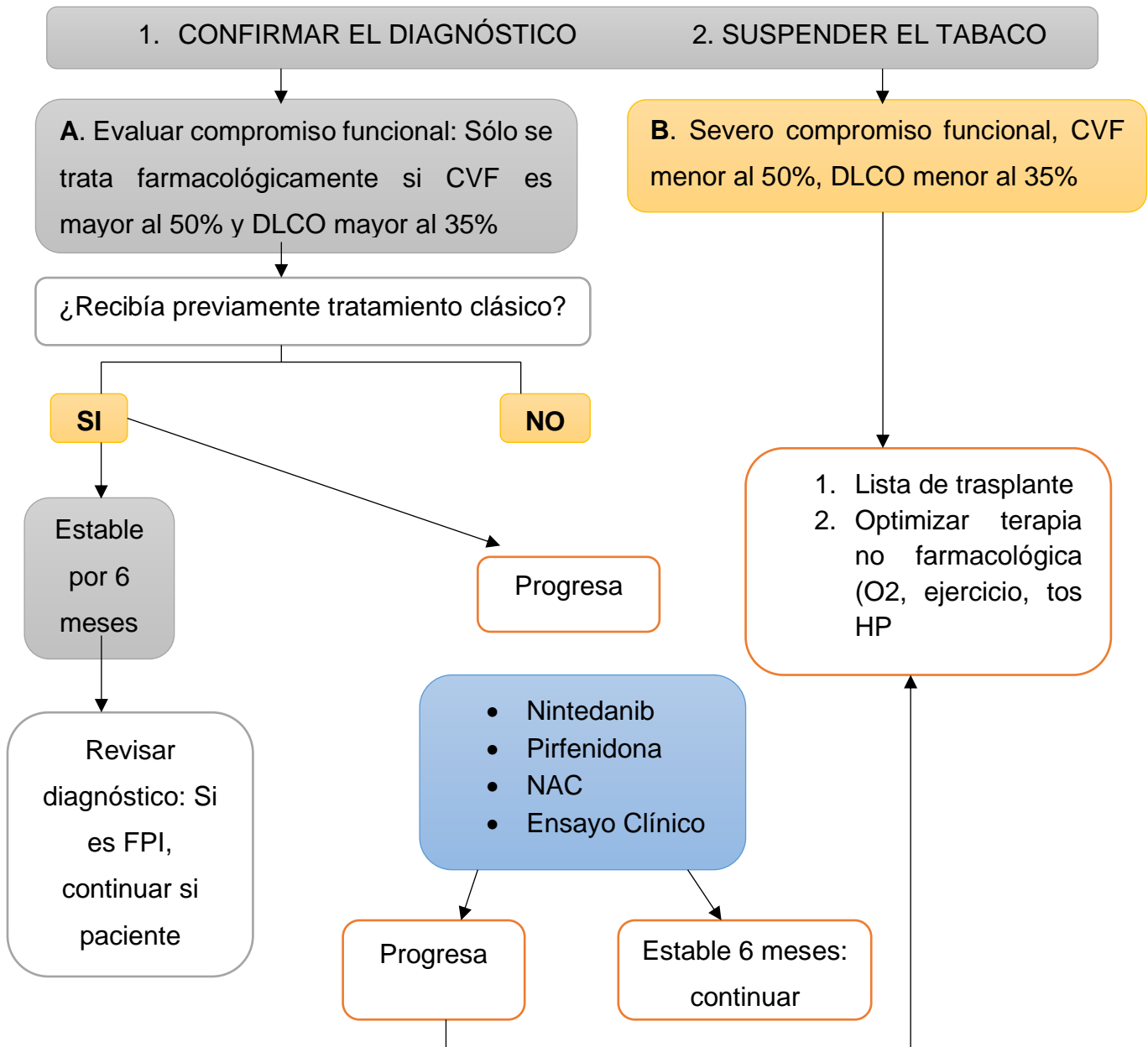
El oxígeno suplementario mejora el intercambio gaseoso a nivel alveolar. Se prescribe en pacientes con FPI con el objetivo de reducir la disnea y aumentar la capacidad física. Se ha observado, en diferentes estudios, que el empleo de oxigenoterapia diaria consigue mejorar la sintomatología del paciente pudiendo, además, prevenir la aparición de hipertensión secundaria o de episodios de insuficiencia cardíaca, así como mejorar su capacidad funcional (48).

Antiácidos y Cirugía antirreflujo

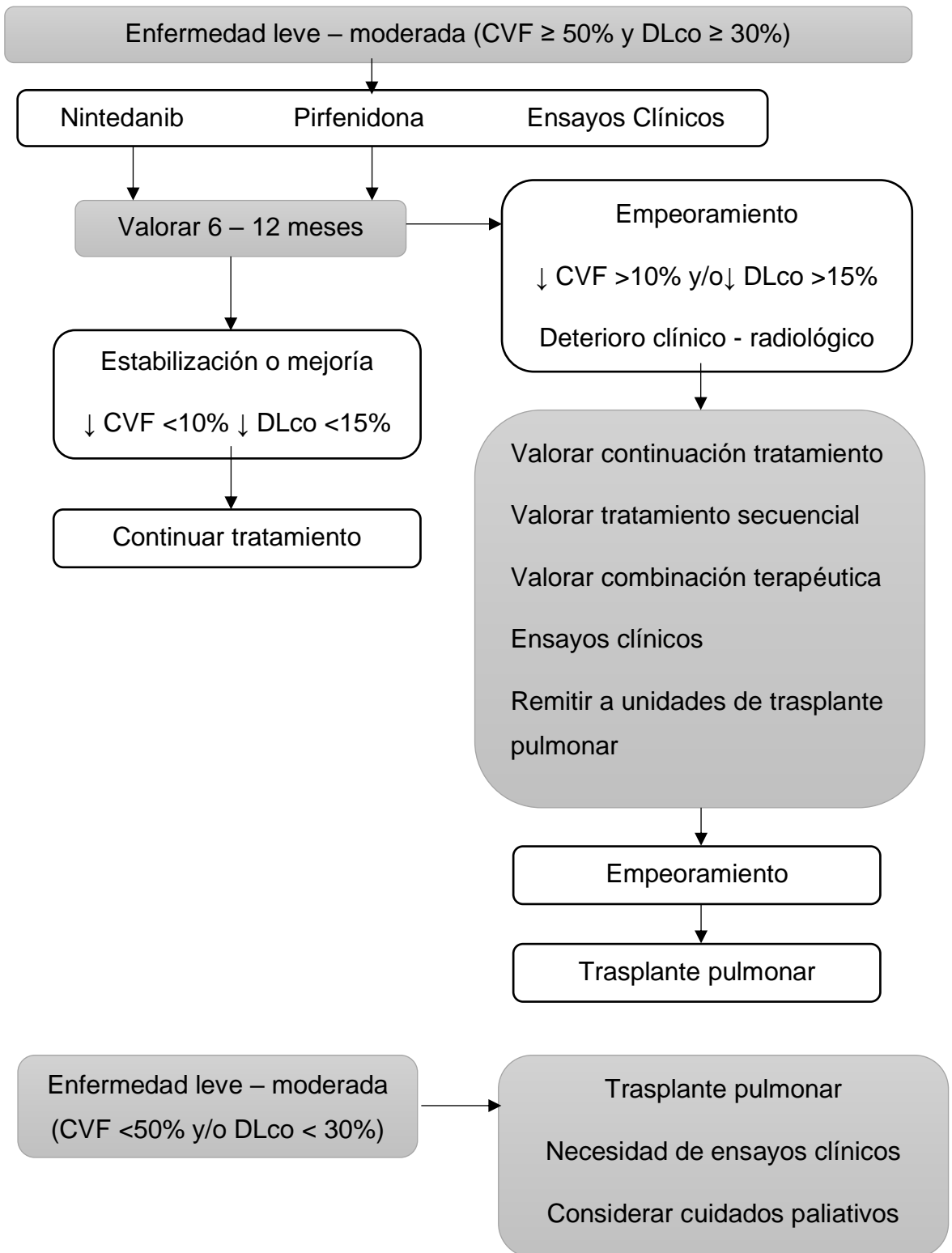
Se ha relacionado la microaspiración de componentes ácidos y no ácidos con la etiología de la FPI, en ese sentido se ha propuesto el empleo de antiácidos, los cuales, parecen asociarse a un menor deterioro de la función pulmonar y una mejor supervivencia. Por otra parte, existe algún estudio en el que la cirugía antirreflujo parece mejorar los resultados pronósticos de estos pacientes (49).

A continuación, se presentan dos algoritmos propuestos por la Asociación Latinoamericana De Tórax (50):

ALGORITMO 1



ALGORITMO 2



3.8 Exacerbaciones

Exacerbación aguda

La FPI progresa lentamente, pero en el transcurso de la misma, pueden desarrollarse agudizaciones y aparición de nuevas lesiones bilaterales en vidrio esmerilado y/o consolidaciones que conllevan al deterioro respiratorio (Figura 13). Esta situación clínica constituye una de las principales causas de muerte de los pacientes con FPI, con una tasa de supervivencia a los 3 meses del 41% (51,52).

Los criterios diagnósticos de la exacerbación aguda son:

- Empeoramiento inexplicable o desarrollo de disnea en los últimos 30 días.
- Nueva anomalía bilateral en vidrio deslustrado y/o consolidación superpuesta sobre un patrón reticular o de panal de abeja de fondo en la TAC de alta resolución que no se observó en la visita anterior.
- Exclusión de cualquier causa conocida de empeoramiento agudo, incluida la infección, insuficiencia cardíaca izquierda, embolia pulmonar y cualquier causa identificable de lesión pulmonar aguda, de acuerdo con estudios clínicos y microbiológicos de rutina (52).

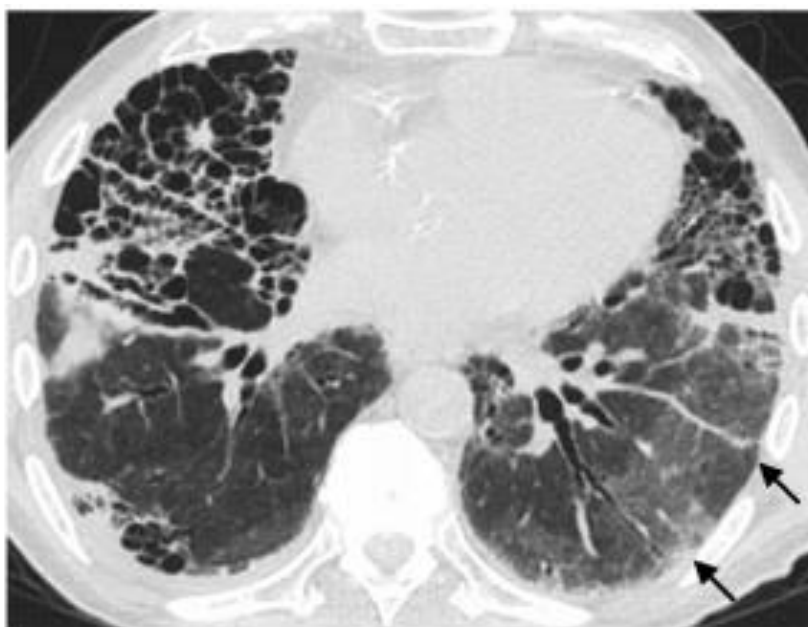


Figura 13. TC compatible con exacerbación aguda donde se evidencia afectación pulmonar periférica (21).

Hipertensión Pulmonar

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente en etapas avanzadas de la FPI secundaria al aumento de la resistencia vascular producida por la vasoconstricción arteriolar hipóxica (Figura 14), repercutiendo en la capacidad funcional, en la calidad de vida y en la supervivencia del paciente (21,53).



Figura 14. Imagen de TACAR donde se muestra un aumento significativo de las arterias pulmonares (21).

Para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, se recurre con frecuencia al estudio de cribado mediante ecocardiografía transtorácica donde una presión arterial sistólica a nivel de la arteria pulmonar ≥ 35 mmHg o una presión arterial media ≥ 25 mmHg sería definitiva de esta entidad (21,53).

CAPÍTULO IV

4. DISCUSIÓN

Se describen a la Fibrosis Pulmonar Idiopática como una entidad fisiopatológica compleja, sin un tratamiento específico y con un mal pronóstico. Autores como Parimon y Hutchinson caracterizan a la FPI como una patología con una alta carga sanitaria secundaria a la elevada morbi-mortalidad (1,19,34).

En cuanto a la supervivencia, se estima una mediana de 2 a 5 años si bien, Qian-Kun Luo y colaboradores, en sus estudios, observan una supervivencia próxima a 2-3 años debido al retraso en el diagnóstico, al atribuirse los síntomas del paciente a otras patologías respiratorias más frecuentes como EPOC, asma o insuficiencia cardiaca y derivándolos a otros centros de una manera tardía y con un compromiso de su función pulmonar (2,16)

Los estudios con respecto a la incidencia y la prevalencia actual de la FPI es limitada, aunque parece ser más elevada en América del Norte y Europa que en Sudamérica y Asia Oriental, este dato podría ser sesgado por la escasez de estudios en estas últimas regiones (5,19).

Parece que la incidencia de la FPI aumenta con la edad, especialmente en personas mayores de 65 años, por el declive funcional dependiente del tiempo, la pérdida progresiva de la integridad fisiológica, el control homeostático reducido y la mayor vulnerabilidad a la muerte (12,17).

La FPI es predominante en hombres. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de la FPI se encuentran las exposiciones laborales como la soldadura, la agricultura, la ganadería y el tabaquismo (14,28,42)

Dentro de los factores de riesgo de progresión de la FPI se encuentra también el tabaquismo, las exposiciones ambientales y los factores genéticos. El tabaquismo conduce a una acumulación excesiva de células inflamatorias en las vías respiratorias pequeñas, espacios aéreos distales y en el intersticio que conlleva a una remodelación y reparación del tejido pulmonar con fibrosis (28).

Dentro de los factores epigenéticos, Luo (2) describe como la metilación del ADN juega un papel fundamental en la regulación de la expresión génica para la formación de focos fibróticos y fibrosis pulmonar.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de FP sería presentar un índice de masa corporal elevado, otras enfermedades subyacentes del tejido conectivo como artritis reumatoide, miositis, Sjögren y lupus o la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico siendo este último un marcador importante en la patogénesis y progresión de la enfermedad debido a la microaspiración de ácido gástrico (16,29).

También se ha visto que existe una predisposición familiar. Klooster en un estudio en el que valora a 99 pacientes con FPI observó que el 18% de éstos tenían familiares de primer grado afectados con dicha patología (9,15).

La contaminación del aire se vincula con el desarrollo de FPI, sobre todo a la exposición de Ozono y Dióxido de carbono (6,23,26).

En cuanto a la patogenia de la FPI, ésta es el resultado de un daño crónico del epitelio alveolar, que conduce a la reducción de los neumocitos tipo 2. Estos neumocitos son los responsables de la reparación del tejido alveolar, por lo que, en situaciones de agotamiento de los mismos o de alteraciones del sistema inmunológico tendrá lugar un proceso de reparación anormal que va a conllevar a una cicatrización progresiva y disminución de la función pulmonar e insuficiencia respiratoria (20,22,24).

Los pacientes van a presentar disnea de esfuerzo que suele acompañarse de tos no productiva pudiendo afectar, con el tiempo, a su funcionalidad diaria. Se encuentran con frecuencia otros síntomas y signos asociados como crepitantes inspiratorios, ángor, acropaquias, debilidad generalizada, astenia y anorexia (29,30).

La tomografía de alta resolución es una técnica diagnóstica que puede proporcionar una información detallada sobre el patrón radiológico de la enfermedad, habitualmente definido por una reticulación predominantemente basal a modo de panal de abejas y con bronquiectasias por tracción. Sin embargo, Troy y col estiman que en casi un 30% de los casos no se obtiene un diagnóstico confiable con esta técnica, proponiendo la biopsia pulmonar quirúrgica como una opción diagnóstica alcanzando una sensibilidad del 95%. Otros autores proponen, sin embargo, la criobiopsia transbronquial debido a la baja tasa de complicaciones y morbimortalidad con un rendimiento diagnóstico del 80% (7,21,35,38).

Histológicamente las lesiones se caracterizan por fibrosis paraseptal heterogénea, distorsión arquitectónica y focos fibroblásticos (21,38).

Los fármacos antifibróticos nintedanib y pirfenidona ralentizan la tasa de deterioro de la función pulmonar y la progresión de la enfermedad (43,44).

Algunos autores como George, proponen el trasplante pulmonar como la única intervención que ha demostrado aumentar la esperanza de vida de estos pacientes. Sin embargo, Snijder observó, que solo el 66% de los receptores pulmonares sobreviven más de 3 años debido a las múltiples complicaciones inmunológicas, infecciosas y neoplásicas asociadas (5,10,45,46).

La oxigenoterapia constituye un pilar fundamental en el tratamiento de la FPI mejorando la clase funcional de la disnea y la tolerancia al ejercicio (48).

Dentro de las complicaciones de la FPI se encuentran las agudizaciones o exacerbaciones agudas, la hipertensión pulmonar, la coronariopatía y las neoplasias. Siendo las exacerbaciones agudas las principales causas de muerte en estos pacientes (51,52,53).

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES

La FPI es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante caracterizada por una evolución progresiva. Se trata de una patología de etiología desconocida, pero en la que se han identificado algunos factores potenciales de progresión como factores genéticos, ambientales, tabaquismo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, entre otros, con una incidencia mayor en el sexo masculino y en mayores de 65 años.

El cuadro clínico se caracteriza por disnea de esfuerzo y tos no productiva. El diagnóstico suele retrasarse por la sintomatología inespecífica y común a otras patologías respiratorias.

En cuanto al diagnóstico la tomografía de alta resolución se considera como prueba estándar sin embargo en ocasiones es necesario recurrir a la biopsia pulmonar para llegar a un diagnóstico definitivo.

Las exacerbaciones más comunes son la hipertensión pulmonar y la agudización respiratoria que disminuyen significativamente la supervivencia del paciente.

El tratamiento de la FPI ofrece unos resultados limitados. Actualmente fármacos antifibróticos como el nintedanib y la pirfenidona, pueden retrasar la pérdida de la capacidad vital forzada sin proporcionar gran mejoría en la sintomatología del paciente o en la evolución final de la enfermedad por lo que se considera al trasplante pulmonar como la mejor opción terapéutica a estos pacientes.

La presente revisión bibliográfica pretende ser una contribución práctica del tema y una fuente de conocimientos básicos para aquellos profesionales que deseen indagar sobre la fibrosis pulmonar idiopática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ricci F, Pugliese L, Cavallo A, Forcina M, Stasio V, Presicce M, et al. Highlights of high-resolution computed tomography imaging in evaluation of complications and comorbidities in Idiopathic Pulmonary fibrosis. *Acta Radiol.* 2020; 61 (2): 204-218.
2. Luo, Q; Zhang, H; Li, L. Research Advances on DNA Methylation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1255 (1): 73-81
3. Lodhi T, Hughes G, Stanel S, Chaudhuri N, Hayton C. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A State-of-the-Art Review. *Adv Ther.* 2019; 36 (9): 2193-2204.
4. Chen L, Halai V, Leandru A, Wallis A. Interstitial Lung Disease: Update on the Role of Computed Tomography in the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Comput Assit Tomogr.* 2019; 43 (6): 898-905.
5. Snijder J, Peraza J, Padilla M, Capaccione K, Salvatore M. Pulmonary fibrosis: a disease of alveolar collapse and collage deposition. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13 (7): 615-619.
6. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environment factors. *Eur Respir J.* 2019; 53 (2): DOI: 10.1183/13993003.01699-2018.
7. Troy L, Grainge C, Corte T, Williamson J, Vallely M, Cooper W, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (2):171-181.
8. Visca D, Mori L, Tsipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (Ambox): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (10): 759-770.
9. Klooster L, Nossent G, A van Kwakkel-van J, Kessel D, Oudijk E, A van de Graaf E, et al. Ten-Year Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis After Lung Transplantation. *Lung.* 2015; 193 (6): 919-926.
10. George P, Patterson C, Reed A, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019; 7 (3): 271-282.

11. Flaherty K, Wells A, Cottin V, Devaraj A, Walsh S, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381 (18): 1718-1727.
12. Wapenaar M, Bendstrup E, Molina M, Stessel M, Huremovic J, Bakker E, et al. The effect of the walk-bike on quality of life and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a feasibility study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020; 37 (2): 192-202.
13. Janssen K, Rosielle D, Wang Q, Kim H. The impact of palliative care on quality of life, anxiety, and depression in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized controlled pilot study. *Respir Res.* 2020; 21 (1): 1266-1269.
14. Wakwaya Y, Brown K. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and outcomes. *Am J Med Sci.* 2019; 357 (5): 359-369.
15. Hadjicharalambous M, Lindsay M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis and the Emerging Role of Long Non-Coding RNAs. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 524- 545.
16. Maher T, Streck M. Antifibrotic therapy for Idiopathic Pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res.* 2019; 20 (1): 205-2013.
17. Gulati S, Thannickal V. The Aging Lung and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Med Sci.* 2019; 357 (5): 384-389.
18. Kusmirek J, Martin M, Kanne J. Imaging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiol Clin North Am.* 2016; 54 (6): 997-1014.
19. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015; 46 (3): 795-806.
20. Lederer D, Martinez F. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1811-1823.
21. Mohning M, Richards J, Hui T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the radiologist's role in making the diagnosis. *Br J Radiol.* 2019; 92 (1099): DOI: 10.1259/bjr.20181003.
22. Sakamoto S, Shimizu H, Isshiki T, Sugino K, Kurosaki A, Homma S. Recombinant human soluble thrombomodulin for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A historically controlled study. *Respir Investig.* 2018; 56 (2): 136-143.

23. Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Bousel L, Brevet M. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J.* 2020; DOI: 10.1183/13993003.02718-2020.
24. Martinez F, Collard H, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3 (1): DOI: 10.1038/nrdp.2017.74.
25. Schwartz D. Idiopathic Pulmonary Fibrosis is a Genetic Disease Involving Mucus and the Peripheral Airways. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15 (3): 192-197.
26. Conti S, Harari S, Caminati A, Zanobetti A, Schwartz J, Bertazzi P, et al. The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *Eur Respir J.* 2018; 51 (1): DOI: 10.1183/13993003.00397-2017.
27. Harari S, Raghu G, Caminati A, Cruciani M, Franchini M, Mannuci P. Fibrocyte interstitial lung diseases and air pollution: a systematic literature review. *Eur Respir Rev.* 2020; 29 (157): DOI: 10.1183/16000617.0093-2020.
28. Margaritopoulos G, Harari S, Caminati A, Antoniou K. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. *Respirology.* 2016; 21 (1): 57-64.
29. Glaspole I, Grainge C, Goh N, Moodley Y, Reynolds P, Chapman S, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J.* 2017; 49 (2): DOI: 10.1183/13993003.01592-2016.
30. Buendía I, Mejía M, Navarro C, Selman M. Idiopathic Pulmonary fibrosis: Clinical behavior and aging associated comorbidities. *Respir Med.* 2017; 129 (1): 46-52.
31. Wang Z, Bonella F, Li W, Boerner E, Guo Q, Kong X, et al. Gastroesophageal Reflux Disease in idiopathic Pulmonary Fibrosis: Uncertainties and Controversies. *Respiration.* 2018; 96 (6): 571-587.
32. Raghu G, Pellegrini C, Yow E, Flaherty K, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (9): 707-714.

33. Lee J, Son J, Shim E, Cheong H, Shin S, Shin H, et al. Global DNA Methylation Pattern of Fibroblast in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *DNA Cell Biol.* 2019; 38 (9): 905-914.
34. Parimon T, Yao C, Stripp B, Noble P, Chen P. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2289-3011.
35. Richeldi L, Collard H, Jones M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1941-1952.
36. Medical Research Council of the UK, Aids to the investigation of Peripheral Nerve Injuries, Memorando No.45. London, Pendragon House 1976;6-7.
37. Sharif R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *Am J Manag Care.* 2017; 23 (11): 176-182.
38. Lynch D, Sverzellati N, Travis W, Brown K, Colby T, Galvin J, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (2): 138-153.
39. Raj R, Raparia K, Lynch D, Brown K. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest.* 2017; 151 (5): 1131-1140.
40. Colella S, Haentschel M, Shah P, Poletti V, Hetzel J. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Interstitial Lung Diseases: Best Practice. *Respiration.* 2018; 95 (6): 383-391.
41. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi S, Kahn N, Muller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next?. *Eur Respir Rev.* 2019; 28 (153): DOI: 10.1183/16000617.0021-2019.
42. Wongkarnjana A, Yanagihara T, Kolb M. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with Nintedanib: an update. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13 (12): 1139-1146.
43. Flaherty K, Wells A, Cottin V, Devaraj A, Walsh S, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl Med.* 2019; 381 (1): 1718-1727.
44. Mahem M, Birring S, Vancheri C, Vindigni V, Renoni E, Russell A, et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017; 50 (4): DOI 10.1186/s12931-019-1161-4.
45. Kumar A, Kapnadak S, Girgis R, Raghu G. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12 (5): 375-385.

46. Balestro E, Cocconcelli E, Tiné M, Biondini D, Faccioli E, Saetta M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Transplantation: When it is feasible. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (10): DOI: 10.3390/medicina55100702.
47. Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, Ogura T, Sakamoto S, Tsushima K, et al. Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo- controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (9): 1110-1119.
48. Bell E, Cox N, Goh N, Glaspole I, Westall G, Waston A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017; 26 (143): DOI: 10.1183/16000617.0080-2016
49. Allaix M, Rebecchi F, Morino M, Schlottmann F, Patti M. Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *World J Surg*. 2017; 41 (7): 1691-1697.
50. Xaubet A, Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernandez E, et al. Guidelines for the Medical Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 (5): 263-269.
51. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre G. Comorbidities in Idiopathic Pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev*. 2019; 28 (153): 190044
52. Kishaba T, Hozumi H, Fujisawa T, Nei Y, Enomoto N, Sugiura H. Predictors of acute exacerbation in biopsy-proven idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2020; 58 (3): 177-184.
53. Hayes D, Higgins R, Black S, Wehr A, Lehman A, Kirkby S, et al. Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with pulmonary fibrosis after lung transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34 (3): 430-437.

ANEXOS

Anexo 1. Características de las revisiones incluidas.

Autor	Revista	Cuartil	Año	Intervención	Diseño
Ricci F., et al (1).	Acta Radiológica	2	2020	Diagnóstico: TAC	Revisión bibliográfica
Luo Q, et al (2).	Advances in Experimental Medicine and Biology	2	2020	Etiología: Metilación del ADN	Revisión bibliográfica
Hadjicharalambous M., et al (15).	International Journal of Molecular Sciences	1	2020	Patogenia	Revisión bibliográfica
Harari S, et al (27).	European Respiratory Review	1	2020	Etiología: Contaminación del aire	Revisión sistemática
Parimon T., et al (34).	International Journal of Molecular Science	1	2020	Etiología: Células epiteliales alveolares tipo II implicadas en la patogenia de FPI	Revisión bibliográfica
Lodhi T., et al (3)	Advances in Therapy	1	2019	Diagnóstico: CPT	Revisión bibliográfica
Chen L., et al (4).	Journal of Computer Assited Tomography	2	2019	Diagnóstico: TAC	Revisión bibliográfica
Snijder J., et al (5).	Expert Review of Respiratory Medicine	2	2019	Patogenia	Revisión bibliográfica
Sack C, et al (6).	European Respiratory Review	1	2019	Etiología: Factores ambientales	Revisión Bibliográfica
George P, et al (10).	Lancet Respiratory Medicine	1	2019	Tratamiento: Trasplante pulmonar	Revisión bibliográfica
Wakwaya Y, et al (14).	American Journal of the Medical Sciences	2	2019	Generalidades	Revisión bibliográfica
Maher T., et al (16)	Respiratory Research	1	2019	Tratamiento	Revisión bibliográfica
Gulati S, et al (17).	American Journal of the Medical Sciences	2	2019	Etiología: Envejecimiento	Revisión bibliográfica

Mohning M, et al (21).	British Journal of Radiology	2	2019	Diagnóstico	Revisión bibliográfica
Lee J., et al (33).	DNA and Cell Biology	2	2019	Etiología: Metilación del ADN	Revisión bibliográfica
Somogyi V, et al (41).	European Respiratory Review	1	2019	Tratamiento	Revisión bibliográfica
Wongkarnjana A, et al (42).	Expert Review of Respiratory Medicine	2	2019	Tratamiento: Nintedanib	Revisión bibliográfica
Balestro E., et al (46).	Medicina	3	2019	Tratamiento: Trasplante pulmonar	Revisión bibliográfica
Caminati A., et al (51).	European Respiratory Review	1	2019	Comorbilidades	Revisión bibliográfica
Lederer D, et al (20).	New England Journal of Medicine	1	2018	Generalidades	Revisión bibliográfica
Schwartz D (25).	Annals of the American Thoracic Society	1	2018	Etiología: Mucina 5B	Revisión bibliográfica
Wang Z., et al (31).	Respiration	1	2018	Etiología: ERGE	Revisión bibliográfica
Lynch D, et al (38).	Lancet Respiratory Medicine	1	2018	Diagnóstico	Revisión bibliográfica
Colella S., et al (40).	Respiration	1	2018	Diagnóstico: Criobiopsia pulmonar transbronquial	Revisión bibliográfica
Kumar A., et al (45).	Expert Review of Respiratory Medicine	2	2018	Tratamiento: Trasplante pulmonar	Revisión bibliográfica
Martinez F, et al (24).	Nature Reviews Disease Primers	1	2017	Generalidades	Revisión bibliográfica
Buendía I., et al (30).	Respiratory Medicine	1	2017	Etiología: Envejecimiento	Revisión bibliográfica
Richeldi L., et al (35).	The Lancet	1	2017	Generalidades	Revisión bibliográfica
Sharif R. (37).	American Journal of Managed Care	2	2017	Generalidades	Revisión bibliográfica

Raj R., et al (39).	Chest	1	2017	Diagnóstico: Biopsia quirúrgica de pulmón	Revisión bibliográfica
Bell E., et al (48).	European Respiratory Review	1	2017	Tratamiento: Oxigenoterapia	Revisión sistemática
Allaiz M., et al (49).	World Journal of Surgery	1	2017	Tratamiento: Antiácidos y cirugía antirreflujo	Revisión bibliográfica
Xaubet A., et al (50).	Archivos de Bronconeumología	3	2017	Tratamiento	Revisión bibliográfica
Kusmirek J., et al (18).	Radiologic Clinics of North America	2	2016	Diagnóstico imagenológico	Revisión bibliográfica
Hutchinson J, et al (19).	European Respiratory Journal	1	2015	Incidencia	Revisión sistemática
Margaritopoulos G, et al (28).	Respirology	1	2015	Etiología: Tabaquismo	Revisión bibliográfica

Realizado por: Doménica Alexandra Tufiño Bejarano

Anexo 2. Características de los ensayos incluidos.

Autor	Revista	Cuartil	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Resultados
Troy L, et al (7).	Lancet Respiratory Medicine	1	2020	Estados Unidos	Multicéntrico prospectivo	65 pacientes	Diagnóstico: CPT vs BP	Nivel de precisión	CPT favoreció para el diagnóstico de FPI en un 58% más que la BP.
Wapenaar M, et al (12).	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	3	2020	Estados Unidos	Ensayo controlado aleatorio	23 pacientes	Tratamiento paliativo: uso de bicicleta sin pedales para caminar	Mejora de la calidad de vida	La calidad de vida demostró una tendencia hacia la mejoría, pero la capacidad de ejercicio no. En la prueba de caminata de 6 minutos con bicicleta se recorrió 602 m vs 486 m sin bicicleta.
Janssen K, et al (13).	Respiratory Reserach	1	2020	Estados Unidos	Ensayo controlado aleatorio	55 pacientes	Tratamiento paliativo	Mejora de la calidad de vida	Los cuidados paliativos causan empeoramiento de la calidad de vida relacionada con los síntomas de FPI a corto

									plazo y un posible empeoramiento transitorio de la depresión.
Nasser M, et al (23).	European Respiratory Journal	1	2020	Francia	Estudio observacional	1395 pacientes	Características y mortalidad	No Aplica	En 165 pacientes evaluables, la edad media fue de 61 años; el 57% eran mujeres. La supervivencia global fue del 83% a los 3 años y del 72% a los 5 años.
Kondoh Y, et al (47).	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	1	2020	Japón	Ensayo controlado aleatorizado, doble ciego	80 participantes	Tratamiento: Trombomodulina alfa vs Placebo	Supervivencia	La proporción de supervivencia en el día 90 fue del 72,5% en el grupo de trombomodulina alfa y del 89,2% en el grupo placebo. Sin mejora de la supervivencia por lo que no se

									recomienda su uso.
Kishaba T, et al (52)	Respiratory Medicine	2	2020	Japón	Ensayo clínico controlado	155 pacientes	Diagnóstico: Biopsia pulmonar quirúrgica	Exacerbación aguda	La incidencia a los 30 días fue del 1,9% y al año 7,6%.
Flaherty K, et al (11).	New England Journal of Medicine	1	2019	Denver, Estados Unidos	Ensayo Clínico	663 pacientes	Tratamiento: Nintedanib	Disminución de la CVF	La tasa ajustada de disminución de la CVF fue de -80,8 ml por año con nintedanib y de -187,8 ml por año con placebo.
Flaherty K, et al (43).	New England Journal of Medicine	1	2019	Massachusetts, Estados Unidos	Ensayo aleatorizado, doble ciego.	663 pacientes	Nintedanib vs Placebo	Disminución de la FVC	En pacientes con un patrón fibrótico similar a la NIU, la tasa ajustada de disminución de la FVC durante el período de 52 semanas fue de -82,9 ml por año en el grupo de nintedanib y de -211,1 ml por año en el grupo de placebo.

Visca D, et al (8).	Lancet Respiratory Medicine	1	2018	Reino Unido	Ensayo controlado aleatorio	76 pacientes	Tratamiento: Oxígeno ambulatorio	Calidad de vida	Los pacientes que recibieron oxígeno caminaron 18.5 m más lejos que aquellos que no, y se asoció con importantes mejoras en la disnea.
Sakamoto S, et al (22).	Respiratory Investigation	2	2018	Japón	Ensayo clínico controlado	80 pacientes	Tratamiento: Trombomodulina	Supervivencia	81,3% murieron, durante los primeros 3 meses por insuficiencia respiratoria.
Conti S, et al (26).	European Respiratory Journal	1	2018	Italia	Estudio observacional	2093 pacientes	Etiología: Contaminación del aire	Incidencia de FPI	La concentración de dióxido de nitrógeno y ozono se asoció con un aumento entre el 7,93% y el 8,41% en la tasa de incidencia de la FPI.
Raghu G, et al (32).	Lancet Respiratory Medicine	1	2018	Estados Unidos	Ensayo fase 2 multicéntrico,	58 pacientes	Tratamiento: Cirugía laparoscópica	CVF y exacerbación	Durante 48 semanas la CVF fue más

					controlado y aleatorizado.				prologada, así como también el tiempo hasta la presentación de una exacerbación aguda, en el grupo de cirugía.
Glaspolel, et al (29).	European Respiratory Journal	1	2017	Australia	Estudio Observacional	647 participantes	Factores de Riesgo	No Aplica	La edad media es de 70.9, el 67.7% son del sexo masculino con un IMC alto. La condición comórbida autoinformada más común fue ERGE 41%, seguida de EPOC 36%, y enfermedad de las arterias coronarias 28%.
Manen M, et al (44).	European Respiratory Journal	1	2017	Francia, Italia, Reino Unido, Países Bajos	Estudio Observacional	43 pacientes	Tratamiento: Pirfenidona	Disminución de la Tos	Después de 12 semanas de tratamiento con pirfenidona, la tos objetiva de 24 h disminuyó en un 34%.

Klooster L, et al (9).	Lung	2	2015	Países Bajos, Europa	Multicéntrico, retrospectivo	99 pacientes	Tratamiento: Trasplante pulmonar	Supervivencia	En monotrasplante la supervivencia media fue de 5,5 años y en trasplante bilateral una supervivencia de más de 10 años.
Hayes D, et al (53).	Journal of Heart and Lung Transplantation	1	2015	Columbus, Estados Unidos	Multicéntrico, retrospectivo	2542 pacientes	Tratamiento: Trasplante Pulmonar	Hipertensión Pulmonar postrasplante	El 49% tuvo una PA media \geq 25 mmHg, mientras que el 66% una PA sistólica \geq 35 mmHg.

Realizado por: Doménica Alexandra Tufiño Bejarano

Anexo 3. Incidencia de la FPI por año a nivel mundial (14).

Autor	Año	País/Región	Años Estudiados	Incidencia Por 100.000 Por Año
Raghu	2014	Estados Unidos	2001-2011	15.9-31.1
Saad	2013	Quebec, Canadá	1990-2005	36.6
Rufino	2013	Brasil	1996-2010	0.48
Maher	2013	Reino Unido	2000-2012	8.65
Han	2013	Corea del Sur	1992-2010	1.84
Lai	2012	Taiwán	1997-2007	1.2
Navaratnam	2011	Reino Unido	2000-2008	7.44
Ehrlich	2010	California, Estados Unidos	19996-2005	6.8
Kornum	2008	Dinamarca, Europa	2001-2205	5.28
Ohno	2008	Japón	2005	1.22
Gribbin	2006	Reino Unido	1991-2003	4.6
Munakata	1994	Japón	1979-1992	1.23

Anexo 4. Escala Medical Research Council modificada para el diagnóstico del grado de disnea (36).

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al andar en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o después de pocos minutos de andar en llano.
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

Anexo 5. Categorías de diagnóstico de neumonía intersticial habitual basada en patrones de TAC (38).

	Patrón típico de UIP	Patrón probable de UIP	Patrón indeterminado de UIP	Las características de la TAC son más consistentes con el diagnóstico sin FPI
Distribución	Predominantemente basal (ocasionalmente difuso) y subpleural predominante; la distribución es a menudo heterogénea.	Predominante basal y subpleural; la distribución es a menudo heterogénea.	Variable o difusa.	Fibrosis predominante en la parte superior o media del pulmón; predominio peribroncovascular con preservación subpleural.
Características	Panal de abejas; patrón reticular con bronquiectasias de tracción periférica o bronquiolectasias*; ausencia de características para sugerir un diagnóstico alternativo.	Patrón reticular con bronquiectasias de tracción periférica o bronquiolectasias*; panal de abejas está ausente; ausencia de características que sugieran un diagnóstico alternativo.	Evidencia de fibrosis con algunas características discretas que sugieren un patrón no UIP.	Cualquiera de los siguientes: consolidación predominante, opacidad extensa en vidrio esmerilado puro (sin exacerbación aguda), atenuación extensa en mosaico con atrapamiento de aire lobulillar extenso y claramente definido en la espiración, nódulos o quistes difusos.
UIP= Neumonía intersticial habitual, *El patrón reticular se superpone a la opacidad del vidrio esmerilado, y en estos casos suele ser fibrótico.				

Anexo 6. Conflicto de Interés



**Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina**

Cuenca a 9 de agosto de 2020

Yo **DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO** con C.C.: 0105590723, alumna de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, actualmente cursando el 12vo ciclo correspondiente al año de Internado Rotativo, con título de Revisión Bibliográfica **FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**, declaro no tener conflicto de interés con el desarrollo del trabajo.

Por su favorable acogida anticipo mis sentimientos de distinguida consideración.

Anexo 7. Oficio dirigido a Bioética



**Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina**

Cuenca a 9 de agosto de 2020

Señor Doctor.
Carlos Flores
Coordinador del departamento de Bioética

OFICIO DE SOLICITUD PARA REVISIÓN DE PROTOCOLO POR EL DEPARTAMENTO DE BIOÉTICA

Yo **DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO** con C.C.: 0105590723, alumna de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, actualmente cursando el 12vo ciclo correspondiente al año de Internado Rotativo, solicito de la forma más comedida se digne en revisar mi protocolo de Revisión Bibliográfica, trabajo de titulación correspondiente al periodo septiembre 2019 a 31 de agosto del 2020, con título de Revisión Bibliográfica **FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**.

Por su favorable acogida anticipo mis sentimientos de distinguida consideración.

Anexo 8. Oficio de aceptación de tutor de tesis



**Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina**

Cuenca a 9 de agosto de 2020

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR DE TESIS

Yo **DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOQUEME** con C.C.: 0103652574, docente de Neurología y Neumología Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, acepto dirigir la Revisión Bibliográfica “**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**”, perteneciente a la alumna **DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO**

Con sentimientos de distinguida consideración.

Md. DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOMEQUE
Catedrático de Neurología y Neumología de la Universidad Católica de Cuenca

Anexo 9. Oficio de aceptación de asesor de tesis



Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina

Cuenca a 9 de agosto de 2020

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO ASESOR DE TESIS

Yo **DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOQUEME** con C.C.: 0103652574, docente de Neurología y Neumología Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, acepto dirigir la Revisión Bibliográfica “**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**”, perteneciente a la alumna **DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO**

Con sentimientos de distinguida consideración.

Md. DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOMEQUE
Catedrático de Neurología y Neumología de la Universidad Católica de Cuenca

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE SERES HUMANOS (CEISH) UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Cuenca, 30 de septiembre de 2020

CERTIFICA

Informa que ha conocido, revisado y aprobado los aspectos éticos de la revisión bibliográfica, cuyo tema es: **“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA”** de la Srta. estudiante: **DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO** con C.C.: **0105590723**.



Dr. Carlos Flores Montesinos

CC # 0102107018

Docente de la Carrera de Medicina

Presidente del CEISH

Universidad Católica de Cuenca

Anexo 11. Autorización para publicación en el repositorio institucional

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No.0105590723**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 30 de noviembre de 2020

F: 

DOMÉNICA ALEXANDRA TUFÍÑO BEJARANO
C.I.0105590723

Anexo 12. Informe de antiplagio

FIBROSIS PULMONAR

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%	%	%	10%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

4%

★ Submitted to University of Glamorgan

Trabajo del estudiante

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo