

► BLOQUE 2: PATOLOGÍA INFECCIOSA Y AGUDIZACIONES

Capítulo 14:

Agudización de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Autores

Luis Fernández de Rota García Servicio de Neumología. Hospital Universitario Costa del Sol (Marbella).

Eva Cabrera César Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).

Francisco Espíldora Hernández Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Definición

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPID) son un grupo muy heterogéneo de patologías, siendo característica común de la mayoría de ellas la destrucción fibrótica del parénquima pulmonar¹.

No existe una definición consensuada para las agudizaciones de EPID (A-EPID), por lo que se acepta la propuesta por el *International Working Group* de 2016: Deterioro respiratorio agudo y clínicamente significativo caracterizado por la evidencia de nuevas alteraciones alveolares generalizadas².

Las A-EPID se asocian a una morbilidad y mortalidad significativas y son más frecuentes en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con una incidencia anual del 5-19%, aunque también se han descrito en otras enfermedades intersticiales fibrosantes como asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHC), neumonía intersticial no específica fibrótica (NINE) y en EPID secundarias a enfermedades del tejido conectivo (EPID-ETC)³.

Diagnóstico

El diagnóstico de A-EPID se realiza generalmente en un paciente con EPID conocida o diagnosticada simultáneamente que presenta las siguientes características^{2,4}:

- Deterioro respiratorio agudo y clínicamente significativo de menos de un mes de evolución.
- Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR): Nuevas opacificaciones bilaterales en vidrio deslustrado y/o consolidaciones superpuestas a un patrón de fondo de EPID fibrosante (incluyendo, pero no limitado, a la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual).
- Exclusión de la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga hídrica como factores causantes del deterioro.

Además de la disnea, los pacientes pueden presentar tos (con o sin expectoración), fiebre y síntomas gripales. A la exploración física suele haber taquipnea y crepitantes secos bibasales propios de su patología de base. Es típico el desarrollo de una alteración grave del intercambio gaseoso definido como una relación entre presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <225 o una disminución de la $\text{PaO}_2 \geq 10$ mmHg con respecto al valor basal¹.

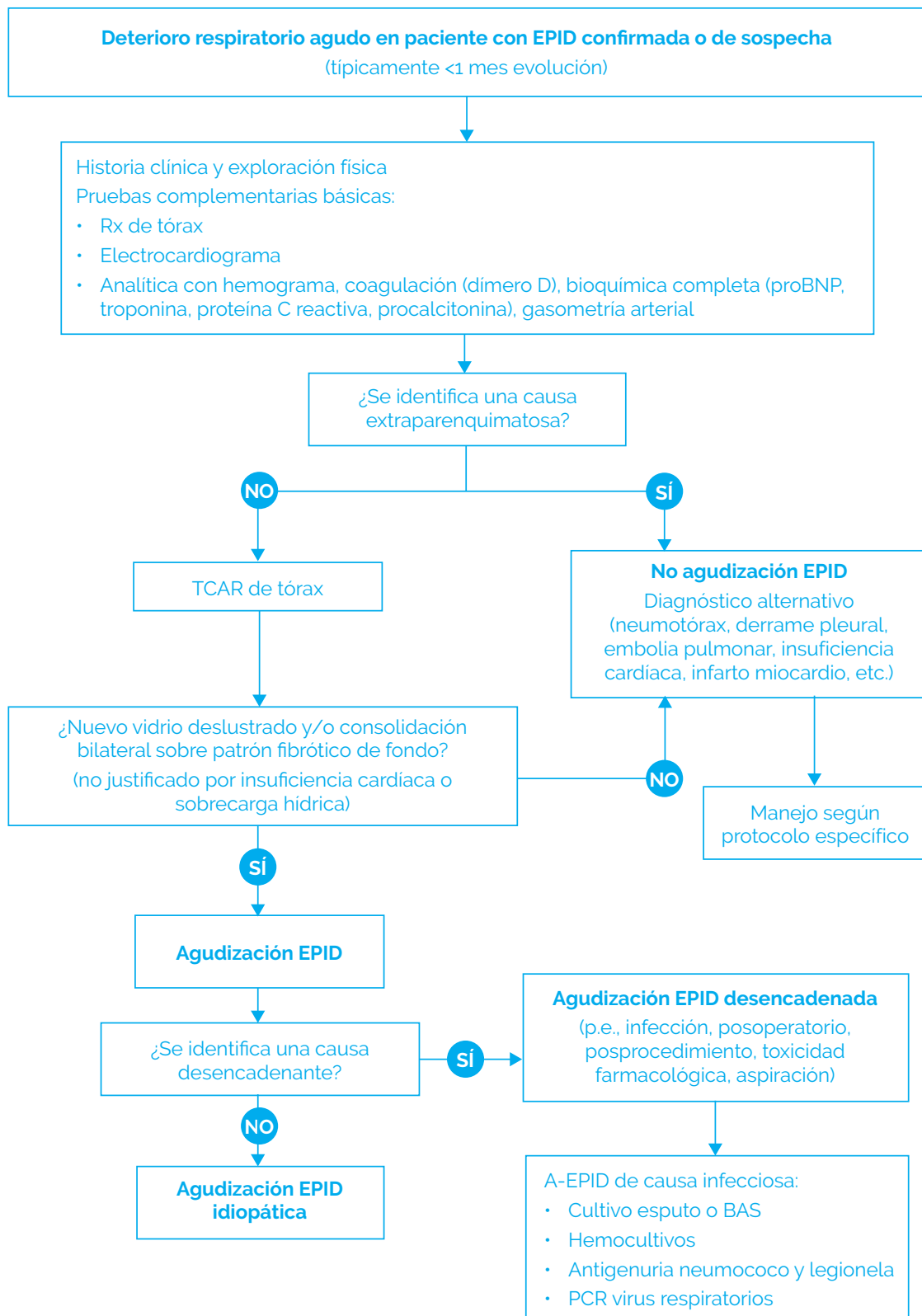
Para establecer el diagnóstico de A-EPID deben realizarse varias pruebas diagnósticas y excluirse diagnósticos alternativos como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar o patología extraparenquimatosa (neumotórax, derrame pleural). En la **Figura 1** se propone un algoritmo para la evaluación del paciente con sospecha de A-EPID.

Tratamiento

En la actualidad no hay estudios aleatorizados que indiquen el tratamiento ideal en las A-EPID, por lo que las recomendaciones se basan en el control de síntomas y el soporte respiratorio⁵. Algunas de las consideraciones generales incluyen las siguientes opciones terapéuticas:

- **Gestión de factores desencadenantes:** Identificar y eliminar las posibles exposiciones a agentes tóxicos, sobre todo en casos de neumonitis por hipersensibilidad o toxicidad farmacológica, especialmente en el caso de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)^{3,4}.
- **Corticoides:** Las guías internacionales recomiendan el uso de corticoides en la mayoría de los pacientes con A-EPID⁵; sin embargo, las tasas de mortalidad por exacerbación siguen siendo altas³. No se ha encontrado ninguna formulación de corticoides que sea preferible a otra. Se ha usado desde prednisona a dosis de 1 mg/kg/día hasta pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3 días, con posteriores pautas decrecientes⁶. Los corticoides

Figura 1. Propuesta de evaluación del paciente con sospecha de A-EPID.



A-EPID: agudización de enfermedad pulmonar intersticial difusa; BAS: broncoaspirado; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; PCR: reacción en cadena de polimerasa; proBNP: propéptido natriurético tipo B; Rx: rayos X; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Figura adaptada de: Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med.* 2017;23(4):176; Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3):265–275.

en dosis altas deben usarse con precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido al riesgo de crisis renal asociada³.

- **Antibioterapia:** Se recomiendan antibióticos empíricos de amplio espectro y terapia antiviral en los períodos de mayor riesgo (p.e., oseltamivir durante la temporada de influenza)². Los niveles de procalcitonina y los resultados de los cultivos deben guiar la duración y la desescalada del tratamiento antibiótico, y si no se confirma ninguna infección subyacente, es razonable su administración durante 7-10 días⁶. Dado que las A-EPID a menudo ocurren en pacientes inmunodeprimidos, se recomienda obtener muestras microbiológicas para descartar patógenos oportunistas previo al inicio de la antibioterapia; sin embargo, la realización de broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) en pacientes no intubados con altos requerimientos de oxígeno debe considerarse cuidadosamente por el riesgo de empeorar su hipoxemia⁴.
- **Inmunosupresores:** En algunos casos, se pueden usar medicamentos inmunosupresores en combinación con los corticoides para reducir la respuesta inmunológica que contribuye a la inflamación pulmonar. Tacrólimus, ciclosporina, rituximab, plasmaféresis e inmunoglobulinas han mostrado buenos resultados, pero solo se han evaluado en pequeños estudios y no hay aún datos concluyentes que respalden su uso generalizado⁵. En la actualidad se desaconseja el uso de ciclofosfamida asociada a corticoides en las A-EPID⁷.
- **Antifibróticos (pirfenidona y nintedanib):** Han demostrado prevenir parcialmente las agudizaciones en pacientes con FPI⁸; sin embargo, no han sido evaluados clínicamente durante la exacerbación aguda. Parece razonable continuar su uso hospitalario en pacientes tratados previamente con ellos.
- **Oxígeno suplementario:** Es el tratamiento de soporte fundamental en los pacientes con A-EPID. En los casos de hipoxemia grave se ha descrito el uso de oxígeno nasal de alto flujo (ONAF), demostrando un descenso de la mortalidad por debajo del 50% en las unidades de cuidado intermedios frente a la oxigenoterapia convencional⁹. Ver Capítulo 29.
- **Ventilación mecánica no invasiva (VMNI):** Varios estudios han demostrado que puede tener buenos resultados, aunque no están exentos de limitaciones, dado el pequeño tamaño muestral y la naturaleza retrospectiva de los mismos¹⁰.
- **Ventilación mecánica invasiva (VMI) y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO):** Con elevado riesgo de mortalidad, por lo que, en la actualidad, solo se recomiendan para aquellos pacientes que tienen causas claramente reversibles o como puente hasta el trasplante pulmonar^{5,6,10}.

Estos pacientes son propensos a sufrir lesiones inducidas por el ventilador, por lo que las estrategias de ventilación deben ser las similares al del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

- **Trasplante pulmonar:** Es el último recurso para algunos pacientes, pero dada la naturaleza de estas enfermedades, es probable que solo una minoría sean elegibles.
- **Cuidados paliativos:** Dado el mal pronóstico de los pacientes con A-EPID, es vital considerar siempre tratamiento paliativo para aliviar los síntomas (disnea, tos, ansiedad) y dar soporte psicoemocional tanto al paciente como a sus familiares. Ver Capítulo 27.

El tratamiento específico puede variar según la enfermedad intersticial de base y la gravedad de la agudización. Siempre que sea posible, es importante discutir los objetivos de la atención con el paciente y sus familiares al principio de la evaluación.

Resumen



RECORDAR QUE

- Anamnesis con especial atención a posibles factores desencadenantes: Fármacos neumotóxicos, microaspiraciones, cirugías o procedimientos recientes, etc.
- Descartar siempre insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica como causa del deterioro respiratorio.
- Asegurar el soporte respiratorio adecuado e iniciar el tratamiento con corticoides lo antes posible.
- Se debe evitar el uso de ciclofosfamida en combinación con corticoides en estos pacientes.



QUÉ NO HACER

- Las técnicas diagnósticas invasivas pueden empeorar la hipoxemia en estos pacientes (emplear cuidadosamente).
- La VMI en estos pacientes conlleva un alto riesgo de mortalidad, por lo que se debe utilizar cuidadosamente en pacientes muy seleccionados.

1. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med.* 2017;23(4):176.
2. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3):265-275.
3. Kolb M, Bondue B, Pesci A, *et al.* Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018; 27(150):180071.
4. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, *et al.* Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2022; 18(2):85-96.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6):788-824.
6. Charokopos A, Moua T, Ryu JH, *et al.* Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit. *World J Crit Care Med.* 2022; 11(1):22-32.
7. Naccache JM, Jouneau S, Didier M, *et al.* Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(1):26-34.
8. Richeldi L, Costabel U, Selman M, *et al.* Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(12):1079-87.
9. Vianello A, Arcaro G, Molena B, *et al.* High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat acute respiratory failure in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2019; 13:1753466619847130.
10. Hayat Syed MK, Bruck O, Kumar A, *et al.* Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit: Principles of diagnostic evaluation and management. *World J Crit Care Med.* 2023; 12(3):153-64.