



Resolución Directoral

Lima, 14 de Noviembre de 2024

VISTO: El Expediente Administrativo Registro N° 41243-2024, que contiene el proyecto de Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa", del Servicio de Neumología, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que la protección de la salud es de interés Público y, por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla, en el artículo VI Título Preliminar de la norma legal citada en su primer párrafo establece que es de interés público la provisión de servicios de salud, cualquiera sea la persona o institución que los provea. Es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, se aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", mediante el cual señala que: "(...) Cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC), y en este caso contiene recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud.";

Que, a través de la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la NTS N° 117 MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es de contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos, con el objetivo de establecer el marco normativo para estandarizar los procesos de elaboración y el uso de Guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el "Documento Técnico: Metodología para la elaboración de las Guías de Práctica Clínicas" cuya finalidad es contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Prácticas Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, el artículo 39° del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo", aprobado con Resolución Ministerial N° 696-2008-/MINSA, señala que el Servicio de Neumología, es la Unidad Orgánica encargada de brindar atención médica especializada a los pacientes portadores de afecciones del tracto respiratorio, depende del Departamento de Especialidades Médicas y tiene entre sus funciones: "g) Ejecutar y proponer protocolos y procedimientos de atención médica orientados a proporcionar servicio eficiente y eficaz.";

Que, el proyecto de la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa", tiene como objetivo general, estandarizar los procesos de diagnóstico, tratamiento seguimiento de pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial en el del Hospital Nacional "Dos de Mayo". Con énfasis en los fenotipos fibrosantes progresivo;



Que, mediante Nota Informativa N° 247 -2024- HNDM-OGC, de fecha 6 de noviembre de 2024, la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, remite a la Dirección General el Informe N° 92-2024-SN-DEM-HNDM, de fecha 29 de octubre de 2024, expedido por el Jefe del Departamento de Especialidades Médica, a través del cual justifica y sustenta la elaboración del proyecto de la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa”, señalando entre sus conclusiones que: “Este documento se encuentra basado en los nuevos estándares para mejorar la atención de pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales difusas, por ende, es de vital importancia implementarlas en la realización de dicho procedimiento.”;



Que, a través de la hoja de ruta Registro N° 41243-2024, la Dirección General, ha dispuesto que el citado proyecto de Guía Técnica, sea aprobado mediante el presente acto resolutivo;

Con las visaciones del Director Adjunto de la Dirección General, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, del Jefe del Departamento de Especialidades Médicas; y, del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con lo establecido la Resolución Ministerial N° 696-2008/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional “Dos de Mayo” y la Resolución Ministerial N° 0886-2023/MINSA, de fecha 15 de setiembre de 2023, que designa temporalmente al Director de Hospital III (CAP-P N° 001), de la Dirección General del Hospital Nacional “Dos de Mayo”;

SE RESUELVE:

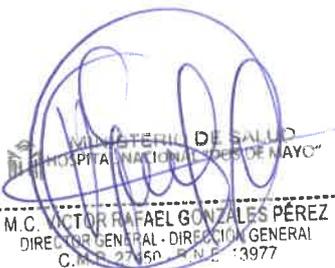


Artículo 1°.- Aprobar la GUÍA TÉCNICA: “GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA”, del Servicio de Neumología, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional “Dos de Mayo”; el que en treinta y dos (32) folios, forman parte integrante de la presente resolución.

Artículo 2°.- Disponer que, la Jefatura del Departamento de Especialidades Médicas, difunda y supervise el cumplimiento de la Guía aprobada mediante el artículo 1° de la presente Resolución.

Artículo 3°.- Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática de la Institución publique la presente resolución directoral en el portal institucional del Hospital <http://www.hdosdemayo.gob.pe>.

Regístrese, comuníquese y publíquese;



M.C. VÍCTOR RAFAEL GONZÁLEZ PÉREZ
DIRECTOR GENERAL - DIRECCIÓN GENERAL
C.I. N.º 27150 - R.N.E. N.º 3977

VRGP/JEVT/DLPA/dlpa

- C.c.:
- Dirección General.
 - Dirección Adjunta.
 - Ofic. de Control Institucional.
 - Depto. de Especialidades Médicas.
 - Ofic. Gestión de la Calidad.
 - Ofic. Asesoría Jurídica.
 - Ofic. Estadística e Informática.
 - Servicio de Neumología.
 - Archivo.

HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

GUIA TECNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Departamento de Especialidades Médicas

Servicio de Neumología

2024



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

Dr. FELIX KONRAD LLANOS TEJADA
Jefe del Servicio de Neumología
C.M.P. 38946 R.N.E. 19683

Dr. VICTOR RAFAEL GONZALES PÉREZ

Director General
Hospital Nacional Dos de Mayo

Ing. LUIS CERRO OLIVARES

Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Administración
Hospital Nacional Dos de Mayo

Dra. GLICERIA LAVADO DE LA FLOR

Jefe de la Oficina de Gestión de Calidad
Hospital Nacional Dos de Mayo

Dra. LUCIA BEATRIZ BOBBIO FUJISHIMA

Jefe Departamento de Especialidades Médicas
Hospital Nacional Dos de Mayo

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MEDICAS

Servicio de Neumología

JEFATURA

Dr. Félix Konrad Llanos Tejada

Jefe del Servicio de Neumología

RESPONSABLES DEL EQUIPO ELABORADOR

Dra. MARÍA VIRGINIA VIDAL RUIZ

Médico Especialista Neumología

Dra. ANA MARÍA DÁVILA CAPUÑAY

Médico Especialista Neumología

INTEGRANTES DEL EQUIPO ELABORADOR

SERVICIO DE NEUMOLOGIA

Dr. JUAN SALAS LÓPEZ

Médico Especialista Neumología

Dr. ANTONIO MORALES AVALOS

Especialista Neumología

Dr. NARCISO SALAZAR SALAZAR

Médico Especialista Neumología

Dra. MARÍA VIRGINIA VIDAL RUIZ

Médico Especialista Neumología

Dra. ERIKA PEÑA ALVARADO

Médico Especialista Neumología

Dra. ANA MARÍA DÁVILA CAPUÑAY

Médico Especialista Neumología



INDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVO.....	1
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	1
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.....	¡Error! Marcador no definido.
4.1	NOMBRE	1
4.2	CÓDIGO CE 10.....	2
V.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	3
5.1	DEFINICIÓN.....	3
5.2	ETIOLOGÍA.....	6
5.3	FISIOPATOLOGÍA.....	8
5.4	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	9
5.5	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	9
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	10
6.1	CUADRO CLÍNICO.....	10
6.2	DIAGNOSTICO.....	¡Error! Marcador no definido.
6.3	EXAMENES AUXILIARES.....	13
6.4	MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.....	16
6.5	COMPLICACIONES.....	23
6.6	CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA.....	23
6.7	FLUJOGRAMA.....	24
VII.	ANEXOS:.....	25
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	30

GUÍA TÉCNICA:
**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA**

I. FINALIDAD.

Estandarizar la metodología diagnóstica y de manejo de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

II. OBJETIVO.

2.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar los procesos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Con énfasis en los fenotipos fibrosante progresivo.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Brindar pautas para el abordaje inicial en el diagnóstico de la Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Disminuir las complicaciones derivadas de un diagnóstico tardío.
- Estandarizar criterios para inicio de terapia antifibrótica.
- Estandarizar criterios para inicio de terapia inmunomoduladora.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía es de aplicación obligatoria para todo el personal profesional médico que labora en el Servicio de Neumología del Departamento de Especialidades Médicas del Hospital Nacional Dos de Mayo

POBLACIÓN OBJETIVO:

Adultos, mayores de 18 años, con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Clínico de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa en Pacientes Adultos.

4.2 CÓDIGO CE 10

CODIGO CIE 10	NOMBRE
• J61	Neumoconiosis por asbesto y otras fibras minerales
• J62.8	Neumoconiosis debida a otros polvos que contienen sílice
• J63.8	Neumoconiosis debida a otros polvos inorgánicos especificados
• J64	Neumoconiosis, no especificada
• J66.0	Bisinosis
• J67.8	Neumonitis debida a hipersensibilidad a otros polvos orgánicos
• J67.9	Neumonitis debida a hipersensibilidad a polvo orgánico no especificado
• J68.0	Bronquitis y neumonitis debidas a inhalación de gases, humos, vapores y sustancias químicas
• J70.0	Manifestaciones pulmonares agudas debidas a radiación
• J70.1	Manifestaciones pulmonares crónicas y otras manifestaciones debidas a radiación
• J70.2	Trastornos pulmonares intersticiales agudos inducidos por drogas
• J70.3	Trastornos pulmonares intersticiales crónicos inducidos por drogas
• J82	Neumonía eosinofílica idiopática, eosinofilia pulmonar
• J84.0	Afecciones alveolares y alveoloparietales
• J84.1	Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis
• J84.8	Otras enfermedades pulmonares intersticiales especificadas
• J84.9	Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada
• D86.0	Sarcoidosis Pulmonar

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

- **Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID):** Término general que hace alusión a un amplio espectro de trastornos que afecta principalmente el intersticio pulmonar y en grado variable el epitelio alveolar y endotelio vascular. Las enfermedades pulmonares intersticiales se caracterizan por inflamación o fibrosis dentro del espacio intersticial, depósitos intraalveolares y remodelado vascular; cuya principal consecuencia es la alteración del intercambio gaseoso, provocando dificultad respiratoria que podría llevar a la insuficiencia respiratoria y muerte.¹
- **Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva/Fibrosis Pulmonar Progresiva (FPP):** Paciente con EPID de etiología conocida o desconocida distinta de la FPI con evidencia radiológica de fibrosis pulmonar, la FPP se define como al menos dos de tres de los siguientes criterios, que ocurren dentro del último año sin una explicación alternativa en un paciente con una EPID distinta de la Fibrosis Pulmonar Idiopática.²

CUADRO N°1 – Definición De Fibrosis Pulmonar Progresiva

- 1 Empeoramiento de los síntomas respiratorios.
- 2 Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad (cualquiera de las siguientes):
 - a. Disminución absoluta en la FVC $\geq 5\%$ del valor previsto dentro de 1 año de seguimiento.
 - b. Disminución absoluta en DLCO (corregido por Hb) $\geq 10\%$ del valor previsto, dentro de 1 año de seguimiento
- 3 Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad (uno o más de los siguientes):
 - a. Mayor extensión o gravedad de las bronquiectasias por tracción y bronquiolectasias
 - b. Nueva opacidad en vidrio esmerilado con bronquiectasias por tracción
 - c. Nueva reticulación fina
 - d. Mayor extensión o mayor engrosamiento de la anomalía reticular
 - e. Panal nuevo o incrementado
 - f. Aumento de la pérdida de volumen lobar.

FUENTE: Guía de Práctica Clínica ATS/ERS/JRS/ALAT de Fibrosis Pulmonar Idiopática y Fibrosis Pulmonar Progresiva en Adultos-2022.

Los tipos de Enfermedad Pulmonar Intersticial que pueden complicarse con fibrosis progresiva incluyen: Neumonía Intersticial Idiopática Inclasificable, Neumonitis por Hipersensibilidad, EPID asociada a Enfermedad Autoinmune, Sarcoidosis, Enfermedad Pulmonar asociada a Exposición Ocupacional y la Fibrosis Pulmonar Familiar.^{3,26}

- **Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI):** es una neumonía intersticial fibrosante crónica de causa desconocida que se asocia con características radiológicas e histológicas de la neumonía intersticial usual (NIU) típica. Ocurre principalmente en adultos mayores de 60 años, se caracteriza por un empeoramiento progresivo de la disnea y la función pulmonar y tiene un mal pronóstico.⁴ La fibroelastosis pleuroparenquimatosa se puede observar en 6 a 10% de los casos de FPI; puede estar asociado con una disminución más rápida de la función pulmonar, un mayor riesgo de neumotórax y neumomediastino y una peor supervivencia.²
- **Comité Multidisciplinario:** Equipo de trabajo conformado por las especialidades de Neumología, Reumatología, Radiología y Patología designadas mediante. La función del comité es la de discutir los casos de pacientes con EPID en los que haya duda diagnóstica y/o de tratamiento. Tomando acuerdos que definan las medidas diagnósticas y/o terapéuticas según la valoración de las diferentes áreas en competencia.¹
- **Patrón de imagen Tomográfica:** Es la categorización o clasificación de los hallazgos tomográficos según las directrices de la Sociedad Fleischner y/o las directrices de la Sociedad Americana de Tórax, es una función del médico radiólogo.⁵

El proceso de evaluación de la tomografía implica la identificación y caracterización de hallazgos anormales a nivel del lobulillo pulmonar secundario y la evaluación de la distribución de los hallazgos en los planos tanto craneocaudal como axial. Esto permite identificar patrones tomográficos específicos que se corresponden con patrones morfológicos patológicos.²⁹

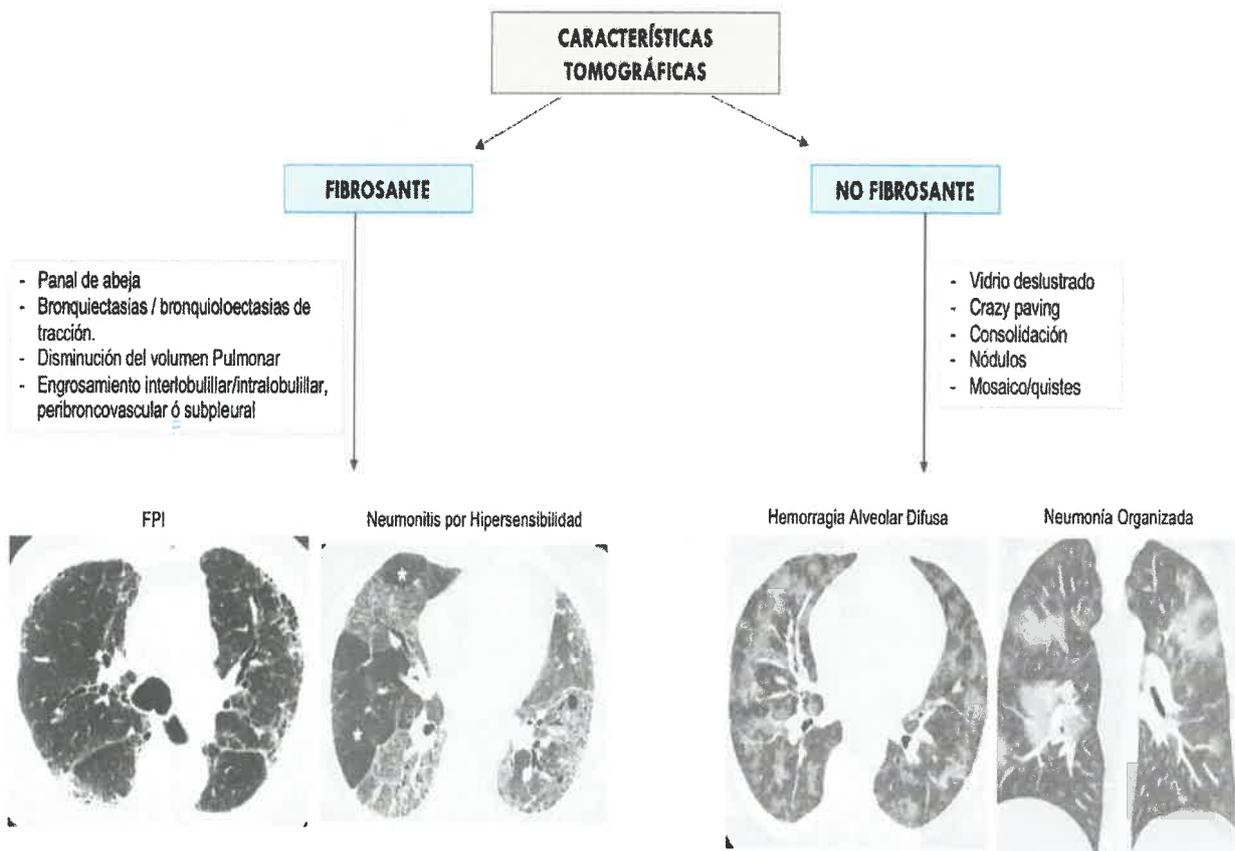
Los principales patrones tomográficos asociados con la enfermedad intersticial fibrótica incluyen:

- **Neumonía Intersticial Usual (UIP - por las siglas de *Usual Interstitial Pneumonia*):** Se caracteriza por reticulación, panalización y bronquiectasias por tracción en una distribución basal y subpleural. Este patrón es el sello distintivo de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), pero también puede observarse en la Neumonitis por Hipersensibilidad Fibrótica, Enfermedad del Tejido Conectivo (UIP-ETC) o en las EPID relacionadas con la exposición a polvos inorgánicos.²⁹
- **Neumonía Intersticial No Específica (NSIP – por sus siglas de *Non Specific Interstitial Pneumonia*):** En el patrón tomográfico de NSIP los hallazgos más comunes incluyen opacidades en vidrio esmerilado bilaterales de predominio en lóbulos inferiores y distribuidas simétricamente acompañadas de bronquiectasias por tracción. A pesar de tener un predominio marcado en lóbulos inferiores también pueden presentar anomalías parenquimatosas en los lóbulos superiores. La NSIP puede evidenciar una relativa conservación del espacio subpleural, y el panel de abejas rara vez se observa en pacientes con NSIP.²⁹
- **Fibroelastosis Pleuroparenquimal** Caracterizada por engrosamiento de la pleura visceral, focos de consolidación subpleural y peribroncovascular, con patrón reticular, pérdida de volumen del lóbulo superior, distorsión de la arquitectura, bronquiectasias por tracción, retracción parenquimatosa y desplazamiento ascendente de los hilios. La afectación del lóbulo inferior ocurre a medida que progresa la enfermedad.

Se puede observar en el 6-10% de los casos de FPI y puede estar asociada con un deterioro más rápido de la función pulmonar.²⁹

- **Anomalías Intersticiales Pulmonares (ILA- Interstitial Lung Abnormalities):** Aquellas anomalías encontradas incidentalmente en una tomografía computarizada (TC) realizada con otros fines. No presentan alteración en las pruebas funcionales. Las ILA son anomalías no dependientes que afectan a más del 5% de cualquier zona pulmonar. Se debe realizar la estratificación del riesgo de las ILA para diferenciar dos subconjuntos: 1) ILA con una alta probabilidad de progresión a EPID clínicamente relevante; o 2) ILA que no presentan tal riesgo y no necesitan mayor evaluación y seguimiento. ⁶

GRÁFICO N°1: CLASIFICACIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS



FUENTE: Elaboración propia.

Basado en *My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. BMJ 2009.*²⁷ y *Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline 2022.*²

- **Lavado Bronquioalveolar (BAL):** Es una técnica que explora grandes áreas del compartimento alveolar proporcionando células como, así como constituyentes no celulares del tracto respiratorio inferior. Se realiza con el broncoscopio de fibra óptica en posición de cuña dentro del segmento broncopulmonar seleccionado. El volumen total instilado de solución salina normal no debe ser inferior a 100 ml ni exceder los 300 ml. Se instilan secuencialmente de 3 a 5 alícuotas, las que son recuperadas después de cada instilación. Para obtener un muestreo óptimo de los espacios aéreos distales, el volumen total (total de alícuotas) recuperado debe ser mayor o igual al 30 % del volumen total instilado.

Para los pacientes con sospecha de EPID en quienes se ha decidido la realización del BAL, se sugiere que el sitio objetivo del BAL se elija sobre la base de una TCAR realizada previamente, en lugar de elegir un sitio tradicional del BAL (lóbulo medio derecho o llingula).⁷

5.2 ETIOLOGÍA

Existen aproximadamente 200 trastornos distintos que pueden dar lugar a la Enfermedad Pulmonar Infiltrante difusa, estos trastornos varían desde las de causa conocida, las idiopáticas y las enfermedades raras o indeterminadas.

Aproximadamente un 15-20% de las personas con enfermedad pulmonar intersticial fibrótica no podrá ser clasificada según los criterios diagnósticos actuales.¹

Para su clasificación se las agrupó en 5 divisiones:^{1,8,9}

5.2.1- EPID relacionada a la exposición:

- a) Neumonitis por hipersensibilidad
- b) Ocupacional
- c) Inducido por drogas
- d) Radioterapia/Inmunoterapia
- e) Neumoconiosis
- f) Postinfeccioso
- g) EPID-Bronquiolitis Respiratoria (EPID-RB)

5.2.2- EPID relacionada a la Enfermedad Autoinmune:

- a) Artritis Reumatoide, Esclerosis Sistémica
- b) Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Miosistis
- c) Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico
- d) Vasculitis

5.2.3- Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII):

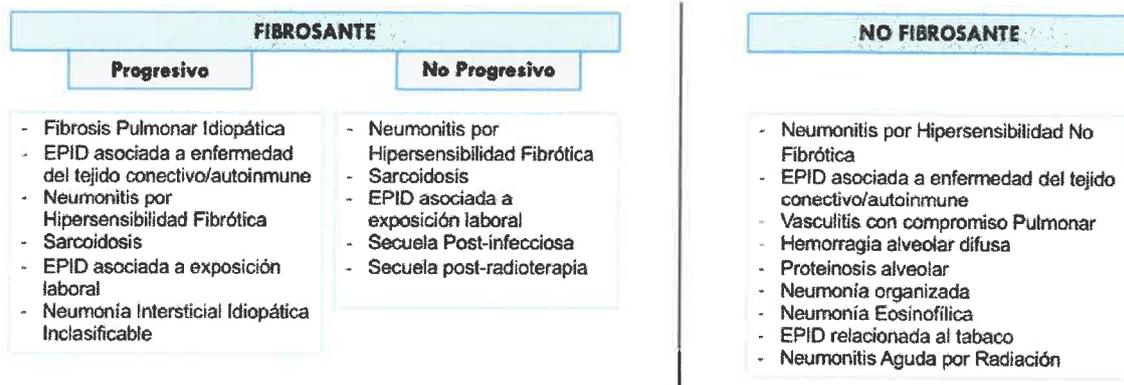
- a) Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).
- b) Neumonía Intersticial No específica Idiopática (NINEi).
- c) Neumonía Intersticial Descamativa (NID).
- d) Neumonía Organizada Criptogénica (NOC).
- e) Neumonía Intersticial Aguda (NIA).
- f) Fibroelastosis Pleuroparenquimal
- g) Neumonía Intersticial Linfoide(NIL).
- h) Inclasificable.

5.2.4- Sarcoidosis

5.2.5- EPID con quistes y/o llenado del espacio aéreo

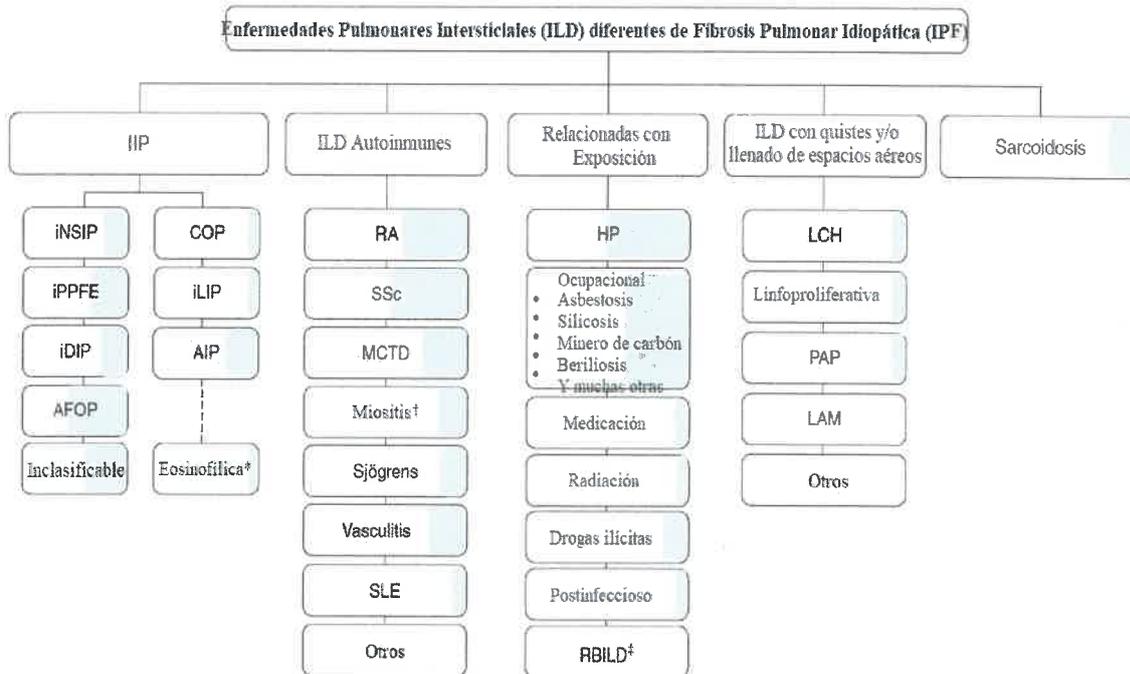
- a) Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP)
- b) Linfoproliferativa
- c) Linfangioleiomiomatosis (LAM)
- d) Histiocitosis de células de Langerhans.
- e) Otros EPID Raros (Microlitiasis Alveolar, eosinofilia pulmonares, amiloidosis, etc.)

GRÁFICO N°2: PRINCIPALES ENTIDADES CLÍNICAS SEGÚN TIPO DE PATRÓN TOMOGRÁFICO



FUENTE: Elaboración propia.
 Basado en: Interstitial lung diseases. Lancet. 2022

GRÁFICO N°3: PROPORCIÓN SEGÚN TIPO DE EPID QUE CURSAN CON FENOTIPO DE FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA



FUENTE: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline 2022.²

AFOP = neumonía fibrinosa y organizada aguda; NIA = neumonía intersticial aguda; NOP = neumonía organizada criptogénica; DM = dermatomiositis; HP = neumonitis por hipersensibilidad; NIDi = NID

idiopática; NII = neumonía intersticial idiopática; NILi = neumonía intersticial linfoide idiopática; INSIP = neumonía intersticial no específica idiopática; IPPFE = fibroelastosis pleuroparenquimal idiopática; LAM = linfangioleiomiomatosis; LCH = histiocitosis de células de Langerhans; MCTD = enfermedad mixta del tejido conectivo; PAP = proteinosis alveolar pulmonar; PM = polimiositis; AR = artritis reumatoide; LES = lupus eritematoso sistémico; SSc = esclerosis sistémica.

5.3 FISIOPATOLOGÍA

Los factores genéticos constituyen un factor fundamental en la fisiopatología de las EPID, entre ellos se encuentran los polimorfismos genéticos que se asocian con alteración en la defensa del huésped, en la longitud de los telómeros, la biogénesis del surfactante y la mitogénesis celular. La variante con la mayor fuerza de asociación para el desarrollo de fibrosis pulmonar se encuentra en la región promotora de MUC5B y se asocia a una defensa inmune desregulada. Las variantes de la proteína surfactante y mutaciones del complejo de telomerasa, también se han relacionado con el desarrollo de fibrosis pulmonar familiar (FPF). Sobre los factores genéticos actuarán los mecanismos de inflamación y fibrosis, interviniendo en distinto grado en cada una de las EPID.¹⁰ El aire ambiente contiene innumerables micropartículas, incluidos contaminantes, microorganismos y oxidantes, todos ellos capaces de causar daño directo al epitelio alveolar. La mayoría de las enfermedades pulmonares intersticiales se caracterizan por inflamación o fibrosis, o una combinación de ambas.

Diversos estímulos del sistema inmunológico adaptativo conllevarán a la formación de autoanticuerpos que activará a las células estromales con la liberación de citocinas; tales como TNF, IL6, IL1 y prostaglandinas.

La neumonitis por hipersensibilidad surge de la exposición repetida a una amplia gama de antígenos potenciales y se caracteriza por una inflamación granulomatosa. Los desencadenantes más comunes incluyen proteínas aviares y fúngicas. La forma no fibrótica está mediada por la formación de complejos inmunes estimulando a los linfocitos T con un fenotipo T-helper-1 a través citoquinas como IL-12 e IFN.

La formación de la fibrosis es un proceso de reparación normal tras la acción de un patógeno, sin embargo, las vías profibróticas podrían regularse positivamente solas o en combinación con las vías inflamatorias. La diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos a través del factor de crecimiento transformante β tiene un papel fundamental en el proceso fibrótico. Los procesos aberrantes de cicatrización de heridas en respuesta al daño repetitivo de las células epiteliales después de la exposición a estímulos dañinos inhalados que conducen a la fibrosis pulmonar involucran varios factores epigenéticos, metabólicos y vías inmunomediadas.¹¹ El inicio del proceso fibrótico, así como sus mediadores podrían variar de un subtipo a otro, sin embargo, existen mecanismos fibróticos posteriores comunes.

En la fibrosis pulmonar idiopática, inicialmente se produce un daño en las células epiteliales alveolares por un mecanismo no definido que puede desencadenar una respuesta fibrosante a través de la interacción entre células epiteliales y miofibroblastos, modulada por diferentes factores como la edad o alteraciones genéticas. Estos mismos mecanismos pueden estar presentes con diferente intensidad en cada enfermedad fibrótica pulmonar, y los desencadenantes se pueden identificar o no (EPID idiopáticas). En algunos pacientes esto se resuelve espontáneamente de forma total o parcial como en la sarcoidosis, o evitando el antígeno desencadenante como en la neumonitis por hipersensibilidad, o por el efecto de un tratamiento inmunomodulador (EPID-ETC).¹²

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Existe una amplia variación en la incidencia de enfermedades pulmonares intersticiales según la edad, el género, el origen étnico y las regiones geográficas. La fibrosis pulmonar idiopática se asocia con una edad avanzada (>60 años) y el sexo masculino, con estimaciones de incidencia que oscilan entre 0,9 y 9,3 casos por 100 000 personas por año en Europa y América del Norte y 3,5 a 13,0. casos por 100 000 personas por año en Asia y América del Sur.¹
- La prevalencia general de la enfermedad pulmonar intersticial se estima en 6,3–76,0 casos por 100 000 personas.¹
- En el Hospital Dos de Mayo el diagnóstico de Enfermedades Intersticiales representó el 13.51% de atenciones en consulta externa para el año 2023, con un total de 1424 atenciones entre pacientes nuevos y continuadores. Ocupando el cuarto lugar en frecuencia dentro de las patologías respiratorias para el año 2023.¹⁰

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS ¹

5.5.1 NO MODIFICABLES.

- Edad mayor de 60 años
- Varón

5.5.2 ESTILOS DE VIDA.

- Tabaco
- Consumo de drogas
- Biomasa

5.5.3 MEDIO AMBIENTE.

- Exposición a polvos inorgánicos: Sílice, amianto, etc.
- Exposición a antígenos orgánicos: Moho, plumas, compost, cocaína, etc.
- Gases tóxicos: Residuos industriales, vaping, etc.

5.5.4 FACTORES HEREDITARIOS.

- Genéticos: Telómero corto
- Formas familiares

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1 CUADRO CLÍNICO

6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

La presentación clínica es muy inespecífica, los síntomas más comunes son: disnea, tos y fatiga, estos síntomas pueden estar presentes meses o años antes de diagnosticarse la EPID.

Al examen físico se auscultan crépitos tipo velcro en el 60–79% de los pacientes con EPID.

Las acropaquias, aunque comunes pueden ser hallazgos de otras enfermedades pulmonares o de patología cardíaca.

La existencia de síntomas extrapulmonares nos orienta a la posibilidad de enfermedad sistémica.

La pérdida de peso se asocia a EPID en el contexto de progresión de enfermedad o asociado a enfermedades sistémicas.

El envejecimiento prematuro, los signos de insuficiencia de médula ósea o la cirrosis hepática pueden indicar telomeropatías y formas familiares de enfermedad pulmonar intersticial.

Las anomalías de la piel, de las manos, las articulaciones o los músculos pueden ser un indicio de una enfermedad subyacente del tejido conectivo. ¹

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

Según Forma de Presentación

- **Agudo:** Neumonía intersticial aguda, Enfermedad intersticial rápidamente progresiva asociada a enfermedades autoinmunes, Neumonitis por hipersensibilidad, Injuria pulmonar inducida por drogas, Histiocitosis de Células de Langerhans, Neumonía eosinofílica aguda, Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad maligna.
- **Subagudo:** Neumonía organizada criptogénica, Enfermedad pulmonar intersticial inclasificable, Neumonitis por hipersensibilidad, Injuria pulmonar inducida por radiación, Histiocitosis de células de Langerhans, linfangoileiomatosis, Proteinosis alveolar, Sarcoidosis.
- **Crónico:** fibrosis pulmonar idiopática, Neumonía intersticial no específica idiopática, Neumonía intersticial descamativa, Fibroelastosis pleuroparenquimal, Enfermedad pulmonar intersticial no clasificable, EPID asociada a Enfermedad del tejido conectivo, Neumonitis por hipersensibilidad, Neumoconiosis, EPID-Bronquiolitis respiratoria, Sarcoidosis. ¹⁴

Según Curso de la Enfermedad

- **Enfermedad Reversible:** EPID con patrones radiológicos inflamatorios como Neumonía Organizada, Neumonía intersticial no específica.
- **Enfermedad Autolimitada:** un porcentaje de Neumoconiosis, Neumonitis por hipersensibilidad.
- **Enfermedad Progresiva:** Entre el 15 y el 40 % de los pacientes con otras EPID fibróticas no FPI también experimentan progresión de la enfermedad y el impacto de la EPID subyacente es similar al de la FPI en lo que respecta a la mortalidad.¹⁴

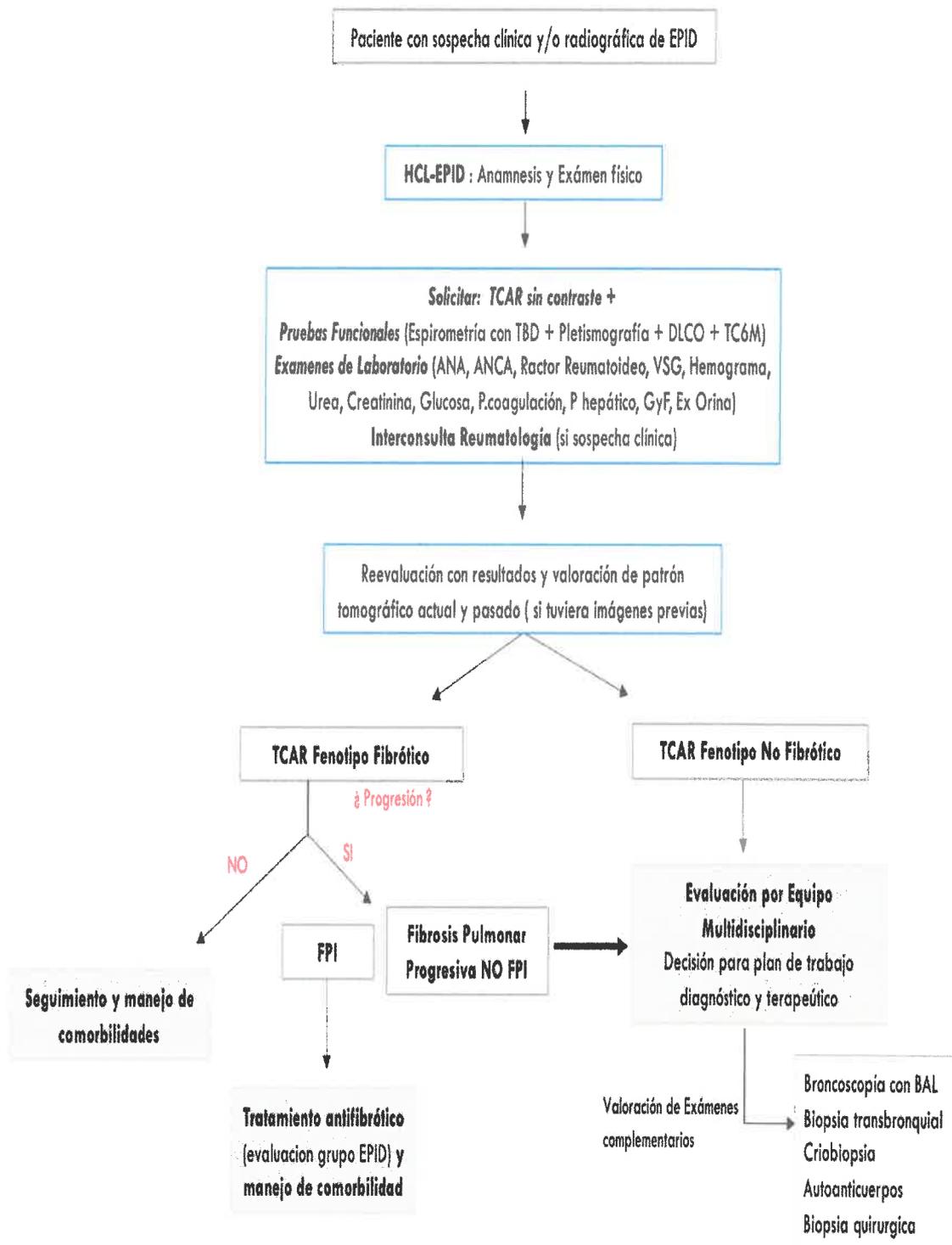
6.2 DIAGNÓSTICO

La tomografía computarizada de alta resolución de tórax es la prueba diagnóstica en personas con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial. Las imágenes de cortes finos y alta resolución espacial permiten una mejor caracterización de los hallazgos anatómicos encontrados en la enfermedad pulmonar intersticial^{1,30}.

Para establecer un diagnóstico causal se debe asociar al patrón tomográfico los datos clínicos, serológicos y patológicos que guiarán la elección del tratamiento y proporcionará información pronóstica.

RECOMENDACIÓN		NIVEL DE EVIDENCIA (NICE)
B	La tomografía computarizada de alta resolución de tórax es valiosa para la detección de enfermedad pulmonar intersticial difusa. ³⁰	2++
B	En el entorno clínico apropiado, las apariencias en la TCAR pueden ser lo suficientemente características como para descartar la necesidad de un lavado broncoalveolar o una biopsia pulmonar y una confirmación histopatológica. ³⁰	2++

GRÁFICO N°4: FLUJOGRAMA DE APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA



FUENTE: Elaboración propia.
 Basado en: *Interstitial lung diseases. Lancet. 2022*

6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1 LABORATORIO CLÍNICO

- Exámenes Basales: Se solicitará en la primera consulta a todo paciente con sospecha clínica y/o radiográfica de EPID los siguientes exámenes:
 - a. Hemograma, Urea, Creatinina, Glucosa, Perfil Hepático, Velocidad de sedimentación Globular (VSG), Proteína C Reactiva (PCR).
 - b. Perfil de Coagulación
 - c. AGA: Si paciente con saturación menor a 95%
 - d. Marcadores Reumatológicos: Se solicitará en todo paciente independientemente del patrón tomográfico: Anticuerpos Antinucleares (ANA), Factor Reumatoide (FR), ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos).
- Exámenes complementarios según criterio médico:
 - a. ProBNP
 - b. ENA
 - c. AntiCCP
 - d. Perfil tiroideo
 - e. IL6
 - f. Dímero D

6.3.2 IMÁGENES

- **Radiografía de tórax:**

Prueba de detección inicial, brinda la sospecha de enfermedad intersticial, pero no ofrece un diagnóstico definitivo ni permite la caracterización del patrón intersticial. Si la EPI es leve o se encuentra en estadios iniciales será difícil identificarla mediante radiografía de tórax, existiendo una tasa de falsos negativos de aproximadamente 10-15%. Los pacientes obesos o con un esfuerzo inspiratorio deficiente podrían presentar resultados falso positivos. Se utilizará para valorar complicaciones en los pacientes con EPI como neumonía, neumotórax.⁵
- **Tomografía Computarizada de Alta Resolución de Tórax(TCAR):**

Es el método Gold estándar para el diagnóstico de EPID. Los pacientes con sospecha de EPID deberán someterse a una TCAR volumétrica sin contraste en inspiración profunda, con un espesor de corte no mayor a 1,5 mm. Para diagnosticar indirectamente la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas mediante la visualización del atrapamiento aéreo, se indicará una adquisición adicional de imagen en espiración. Adicionalmente,

la obtención de imágenes en decúbito prono es útil en la valoración de opacidades pulmonares en territorios declives.

La clasificación precisa del patrón en la tomografía es de gran importancia, ya que guiará en las posibles etiologías de la enfermedad y posterior tratamiento. ⁵ El patrón de NIU observado en la FPI a menudo es radiológicamente indistinguible del patrón de NIU observado en algunos casos de enfermedad del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad crónica, neumoconiosis y otras enfermedades. ²

Para los pacientes con diagnóstico de Anomalías Intersticiales Pulmonares (ILA), las tomografías computarizadas de seguimiento deben decidirse de acuerdo con la presencia de factores de riesgo de progresión (ILA no fibrótica con predominio basal y periférico, NIU o patrón probable de NIU). En casos de monitorización activa, la tomografía computarizada debe repetirse entre los 12 y 24 meses o antes si hay progresión clínica o funcional. ¹⁵

Para el seguimiento y valoración de progresión de enfermedad en pacientes con diagnóstico definido de EPID, se deberá repetir el estudio tomográfico a los 6 meses y 1 año.

- **Ecografía pulmonar:**

Es un método no invasivo, que permitirá la evaluación del parénquima pulmonar a través del estudio de las líneas B, la línea pleural y hallazgo adicionales en el parénquima pulmonar. Las líneas B están relacionadas con los cambios en las propiedades físicas del pulmón, se describen como líneas hiperecoicas verticales discretas similares a un láser que surgen del plano pleural, se extienden hasta la parte inferior de la pantalla sin desvanecerse y se mueven sincrónicamente con el deslizamiento del pulmón. La presencia de ≥ 3 líneas B entre dos costillas en una sola exploración es indicativa de la presencia de síndrome intersticial ecográfico, una condición que puede ser focal, multifocal, difusa homogénea o no homogénea. El síndrome intersticial ecográfico como las líneas B tienen una baja especificidad; esto no permite distinguir entre afecciones pulmonares primarias y otras afecciones diferentes, por lo que se evaluarán otras características adicionales. ¹⁶

- **Ecocardiograma:**

Todo paciente con diagnóstico de EPID deberá contar con evaluación por cardiología y examen ecocardiográfico, que permitirá valorar patologías concomitantes (Ejemplo: cardiopatía isquémica, cardiopatía Hipertensiva, Efusión pericárdica, etc.) así como complicaciones de la enfermedad pulmonar intersticial (Ejemplo: Hipertensión arterial).

6.3.3 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR ¹⁷

- **Espirometría con Test de Broncodilatación:** Permitirá la evaluación de un patrón obstructivo concomitante (ejemplo: Neumonitis por hipersensibilidad,

sarcoidosis, EPOC asociado). La espirometría es un método no invasivo que permite evaluar el compromiso funcional de la enfermedad y el curso de la misma. La tasa de disminución de la capacidad vital forzada (FVC) es un factor predictivo de supervivencia y permite evaluar la respuesta al tratamiento.

- **Pletismografía:** Permite la medición de volúmenes y capacidades pulmonares. Las anomalías restrictivas se caracterizan por una disminución de la capacidad vital (VC) y la capacidad pulmonar total (TLC). La severidad de la restricción estará determinada por los valores de la TLC.
- **DLCO:** Prueba pulmonar funcional de rutina que permite evaluar el deterioro funcional al reposo. La DLCO y su tasa de disminución son un factor predictivo de supervivencia. Permite valorar la respuesta al tratamiento.
- **Test de caminata de 6 minutos con o sin Titulación de oxígeno:** Prueba pulmonar funcional de rutina que evalúa el deterioro funcional al esfuerzo submáximo. Correlaciona los síntomas de disnea y fatiga con la distancia recorrida. Adicionalmente permite valorar el volumen requerido de oxígeno suplementario en caso de ser necesario la terapia con oxígeno.

6.3.4 EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS PROCEDIMIENTOS E INTERCONSULTAS

Evaluación por Equipo Multidisciplinario: Todo paciente que presente duda diagnóstica a pesar de contar con el estudio de factores de riesgo, clínicos y de tomografía computarizada de tórax deberá someterse a discusión con el equipo multidisciplinario. El cual definirá el diagnóstico o los procedimientos adicionales en caso sea necesario.

- Lavado Bronquioalveolar
- Criobiopsia
- Biopsia quirúrgica

Interconsultas para evaluación con las siguientes especialidades

- Reumatología
- Cardiología
- Gastroenterología
- Nutrición
- Psicología
- Medicina Física y Rehabilitación

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

- VACUNACIÓN: Influenza(anual), neumococo, Sars-Cov2
- Evaluación Nutricional
- Evaluación por Medicina Física y Rehabilitación
- Evaluación Psicológica
- Cambios en Estilos de Vida
- Cesación de tabaco

6.4.2 TERAPÉUTICA

ANTIFIBRÓTICOS:

El tratamiento antifibrótico confiere beneficios en diferentes formas de fibrosis pulmonar independientemente de la etiología subyacente. ¹⁷

- **Nintedanib**

Es un triple inhibidor de la angiocinasa que bloquea los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR alfa y beta y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3).

Dosis: 150 mg cada 12h después de las comidas.

Si paciente presenta poca tolerancia se recomienda disminuir de dosis a 100mg cada 12h. ¹⁸

Recomendación:²

- Uso en fibrosis pulmonar idiopática – **Evidencia grado B**
- Se sugiere su uso en Fibrosis pulmonar progresiva no FPI – **Evidencia grado B**

- **Pirfenidona**

Agente inmunosupresor, con efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiproliferativos. Inhibe la proliferación de fibroblastos y la producción de citocinas proinflamatorias

Dosis: Iniciar con 267 mg cada 8h la primera semana

Segunda semana 534mg cada 8h

Tercera semana 801mg cada 8h

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de pirfenidona es de 801 mg tres veces al día con alimentos, haciendo un total de 2.403 mg/día. No se recomienda dosis superiores a esta. ¹⁷

Recomendación:²

- Se sugiere su uso en fibrosis pulmonar idiopática – Evidencia grado C
- Se sugiere su uso en Fibrosis pulmonar progresiva no FPI – Evidencia grado C

RECOMENDACIÓN		NIVEL EVIDENCIA (GRADE)
Fuerte a favor	Se recomienda más investigaciones sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la Pirfenidona tanto en la EPID no FPI que se manifiesta con FPP en general, así como en tipos específicos de EPID no FPI que se manifiestan con FPP. ²	Muy Baja
Condicional a favor	Se sugiere el uso de Pirfenidona en la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). ³²	Moderada
Condicional a favor	Se sugiere Nintedanib para el tratamiento de la FPP en pacientes que no han respondido al tratamiento estándar para la EPID fibrótica, excepto la FPI. ²	Baja

ANTIINFLAMATORIOS – INMUNOMODULADORES

Las enfermedades pulmonares intersticiales distintas de la FPI tienen una variedad de opciones de tratamiento inmunomodulador en comparación con esta. En las EPID distintas de la FPI, la inmunosupresión es la piedra angular del tratamiento, con diferentes niveles de evidencia para diferentes agentes inmunomoduladores y para cada EPI específica.²⁸ La intensificación de la terapia en la EPID está determinada por el reconocimiento de la progresión de la enfermedad.

• **Corticoides sistémicos**

Se utilizan con frecuencia como tratamiento de primera línea en muchas EPID no fibróticas. Interfieren con la función de los leucocitos, fibroblastos y células endoteliales y suprimen los factores humorales.²⁸ Los glucocorticoides ejercen efectos principalmente mediante la regulación positiva o negativa de la transcripción genética, se difunden pasivamente a través de la membrana celular y se unen a los receptores de glucocorticoides citoplasmáticos.

Dosis: Las dosis se podrían clasificar en dosis baja, moderada, alta y dosis en pulsos.¹⁹

Recomendación:²⁸

- Uso en Neumonía eosinofílica --- **Evidencia grado B**

- Prednisona en Neumonitis por hipersensibilidad no fibrótica, sarcoidosis patrón no fibrótico, hemorragia alveolar difusa, neumonía organizada, NSIP no fibrótica idiopática.

- **Micofenolato**

Agente inmunosupresor; inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibe la proliferación de linfocitos. Se utiliza como agente ahorrador de corticoides en EPID asociado a enfermedades reumáticas como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES), miopatías inflamatorias y algunas vasculitis sistémicas, así como en la neumonía intersticial no específica idiopática.

Dosis: de 1-2g diarios, en dosis dividida. ²⁰

Recomendación:²⁸

- Uso en neumonitis por hipersensibilidad no fibrótica --- **Evidencia grado B**
- Uso en esclerosis sistémica a baja dosis --- **Evidencia grado A**

- **Ciclofosfamida**

La ciclofosfamida es un alquilante citostático, perteneciente al grupo de las oxazafosforinas, un análogo del gas mostaza. La Ciclofosfamida es inactiva en sí misma, en el hígado (y otros tejidos), se biotransforma a metabolitos activos alquilantes, iones aziridínicos, que reaccionan y se unen covalentemente a las bases de guanina en el ADN.

Utilizado como agente inmunosupresor en el contexto de enfermedad pulmonar intersticial asociado a vasculitis, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes como polimiositis, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener y en lupus eritematosos sistémico. Indicado también en neumonitis por hipersensibilidad refractaria a corticoides, neumonía intersticial linfocítica, neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF).

La dosis, duración e intervalos del tratamiento será de forma individualizada ya que dependen de la indicación terapéutica, el esquema de un tratamiento combinado, el estado de salud general y la función orgánica del paciente, y los resultados de la analítica sanguínea.

Dosis: en promedio 500-1,000 mg/m² de superficie corporal. ^{21,22}

Recomendación:²⁸

- Uso en esclerosis sistémica --- **Evidencia grado A**
- Uso en NSIP --- **Evidencia grado C**

- **Azatioprina**

Inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina. Inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B. La eficacia

terapéutica se consigue tras 6-12 semanas de haber iniciado el tratamiento. Se utiliza sola o en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Su acción terapéutica provoca un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y al uso prolongado de los mismos.

Dosis: generalmente la dosis inicial es de 1 mg/kg a 3 mg/kg de peso corporal/día y la dosis de mantenimiento menor que 1 mg/kg y 3 mg/kg de peso corporal/día.^{23,24}

Recomendación:²⁸

- Uso en esclerosis sistémica --- **Evidencia grado A**
- Uso en sarcoidosis --- **Evidencia grado B**
- Uso en EPID asociada a enfermedad del tejido conectivo --- **Evidencia grado C**

• Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas.

Utilizado en las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedad reumatológica como artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, vasculitis.

Dosis: La dosis y duración del tratamiento será de forma individualizada ya que dependen de la indicación terapéutica, el esquema de un tratamiento combinado, el estado de salud general y la función orgánica del paciente, y los resultados de la analítica sanguínea.²⁵

Recomendación:²⁸

- Uso en esclerosis sistémica --- **Evidencia grado A**
- Uso en sarcoidosis --- **Evidencia grado B**
- Uso en EPID asociada a enfermedad del tejido conectivo --- **Evidencia grado B**
- Uso en EPID asociado a artritis reumatoide --- **Evidencia grado C**

EVIDENCIA		NIVEL de EVIDENCIA NICE	NIVEL de EVIDENCIA GRADE
C	Los corticosteroides pueden tener un papel en el tratamiento de enfermedades graves o progresivas en casos de neumonitis por hipersensibilidad. ³⁰	2+	-----
C	Para la mayoría de las Enfermedad del Tejido Conectivo, con excepción de la Esclerosis Sistémica, el tratamiento inicial recomendado para la EPID es la Prednisona oral en una dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg con el objetivo de reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento de 10 mg/día o menos, a menudo en asociación con un agente inmunosupresor (generalmente ciclofosfamida oral o intravenosa o azatioprina oral). ³⁰	2+	-----
Condicional a favor	Para las personas con EPID-Enfermedad Reumática Autoinmune que no sea EPID-Esclerosis sistémica, recomendamos condicionalmente los glucocorticoides como tratamiento de primera línea para la EPID. ³¹	-----	Muy Baja
Fuerte en contra	Para las personas con EPID-Esclerosis Sistémica, recomendamos fuertemente en contra de los glucocorticoides como tratamiento de primera línea para la EPID.	-----	Muy Baja
C	EPID asociada con Polimiositis/Dermatomiositis, a menudo se justifica un tratamiento temprano con Prednisona oral (0,75–1 mg/kg) y ciclofosfamida u otra terapia inmunosupresora para prevenir la progresión de la enfermedad. ³⁰	2+	-----
Condicional a favor	Para las personas con EPID-Esclerosis Sistémica y EPID-Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, recomendamos condicionalmente tocilizumab como opción de tratamiento de primera línea para la EPID. ³¹	-----	Muy Baja
Condicional a favor	Para las personas con EPID-Enfermedad Reumática Autoinmune, recomendamos condicionalmente Micofenolato, azatioprina, Rituximab y ciclofosfamida como opciones de tratamiento de primera línea para la EPI. ³¹	-----	Muy Baja

OXÍGENO DOMICILIARIO

Los criterios para inicio de oxigenoterapia son los siguientes:

- a. $PO_2 < 55\text{mmHg}$ o $SatO_2 < 88\%$ al reposo
- b. $PO_2: 56-59\text{ mmHg}$ o $SatO_2 > o = 89\%$ al reposo asociado a uno de los siguiente:
 - Hipertensión pulmonar
 - Falla cardíaca congestiva
 - Hematocrito $> 55\%$

TRATAMIENTO PALIATIVO

- Manejo del dolor: Analgésicos Opioides, AINES, Paracetamol
- Manejo de Disnea: Oxigenoterapia, Morfina, Ejercicios de rehabilitación
- Antitusígenos: Codeína, Cloperastina Fendizoato, Dextrometorfano, Oxolamina
- Mucolíticos: Acetil cisteína, Ambroxol, Bromhexina, Hedera Helix.
- Broncodilatadores: Bromuro de Ipratropio, Salbutamol,
- Terapia Antirreflujo: Lansoprazol, Pantoprazol
- Ansiolíticos-Antidepresivos: Sertralina, Mirtazapina, Fluoxetina

6.4.3 EFECTOS ADVERSOS COLATERALES CON EL TRATAMIENTO-CONTRAINDICACIONES

- **Nintedanib**

Efecto Adverso: Trastornos Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), trastorno electrolítico

Contraindicaciones: Embarazo, Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal. Insuficiencia renal grave ($CrCl < 30\text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

- **Pirfenidona**

Efecto Adverso: Trastornos Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)

Contraindicaciones: Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal. Insuficiencia renal grave ($CrCl < 30\text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

- **Corticoides**

Efecto Adverso: se asocia con un aumento dosis dependiente en el riesgo de infección, los pacientes se ven afectados con mayor frecuencia por

patógenos virales, bacterianos y fúngicos comunes. Trastornos gastrointestinales, Cushing exógeno, hiperglicemia, hipertensión arterial, glaucoma.

Contraindicaciones: úlcera gástrica o duodenal activa, infección grave.

- **Micofenolato de mofetilo**

Efecto Adverso: Gastrointestinal, la diarrea persistente es la reacción adversa más común. Además, pueden presentarse, supresión de médula ósea, leucoencefalopatía multifocal progresiva, neoplasias.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, infección sistémica activa.

- **Ciclofosfamida**

Efecto Adverso: Mielosupresión, neutropenia febril, trombocitopenia, visión borrosa, neuropatía periférica, entre otros.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la ciclofosfamida. Embarazo, lactancia. Cistitis hemorrágica. Depresión grave de médula ósea y en presencia de infecciones no tratadas. Toxicidad urotelial por quimioterapia o radioterapia, obstrucción del flujo urinario.

- **Azatioprina**

Efecto Adverso: Leucopenia, anemia, trombocitopenia. A nivel gastrointestinal, son frecuentes las náuseas y vómitos.

Reacción de hipersensibilidad idiosincrásica, que puede cursar con fiebre, exantema, artralgias, malestar general, incrementos de fosfatasa alcalina, bilirrubina y transaminasas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a azatioprina y a 6 mercaptopurina. Infecciones graves.

- **Rituximab**

Efecto Adverso: Síndrome de liberación de citoquinas, cefalea, prurito, angina, arritmia, infecciones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Rituximab, infecciones graves.

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA. (CRITERIOS DE EXACERBACION)

- Incremento de disnea y tos de forma aguda, puede o no acompañarse de fiebre.

- Caída en más del 4% de la Saturación de Oxígeno de forma aguda
- Nuevo infiltrado inflamatorio en la tomografía
- Incremento de marcadores inflamatorios: PCR, VSG, Leucocitosis.
- Excluir otras causas específicas.

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA.

Al tratarse de un grupo de enfermedades heterogéneas con una evolución que puede ir desde la remisión, el curso estacionario o la progresión no se cuenta con criterios definitivos de alta.

La frecuencia de evaluaciones y el seguimiento serán determinados por el comité multidisciplinario.

6.4.6 PRONÓSTICO.

- Score Pronósticos a utilizar: GAP-ILD (ver anexo)
- Pruebas de función pulmonar y TCGM: considerar su realización cada 4-6 meses.
- Considerar TCAR anual si hay sospecha de progresión o enfermedad maligna.
- Considerar realizar TCAR si sospecha de exacerbación
- Realizar Angiotomografía si sospecha clínica de embolia pulmonar.

6.5 COMPLICACIONES

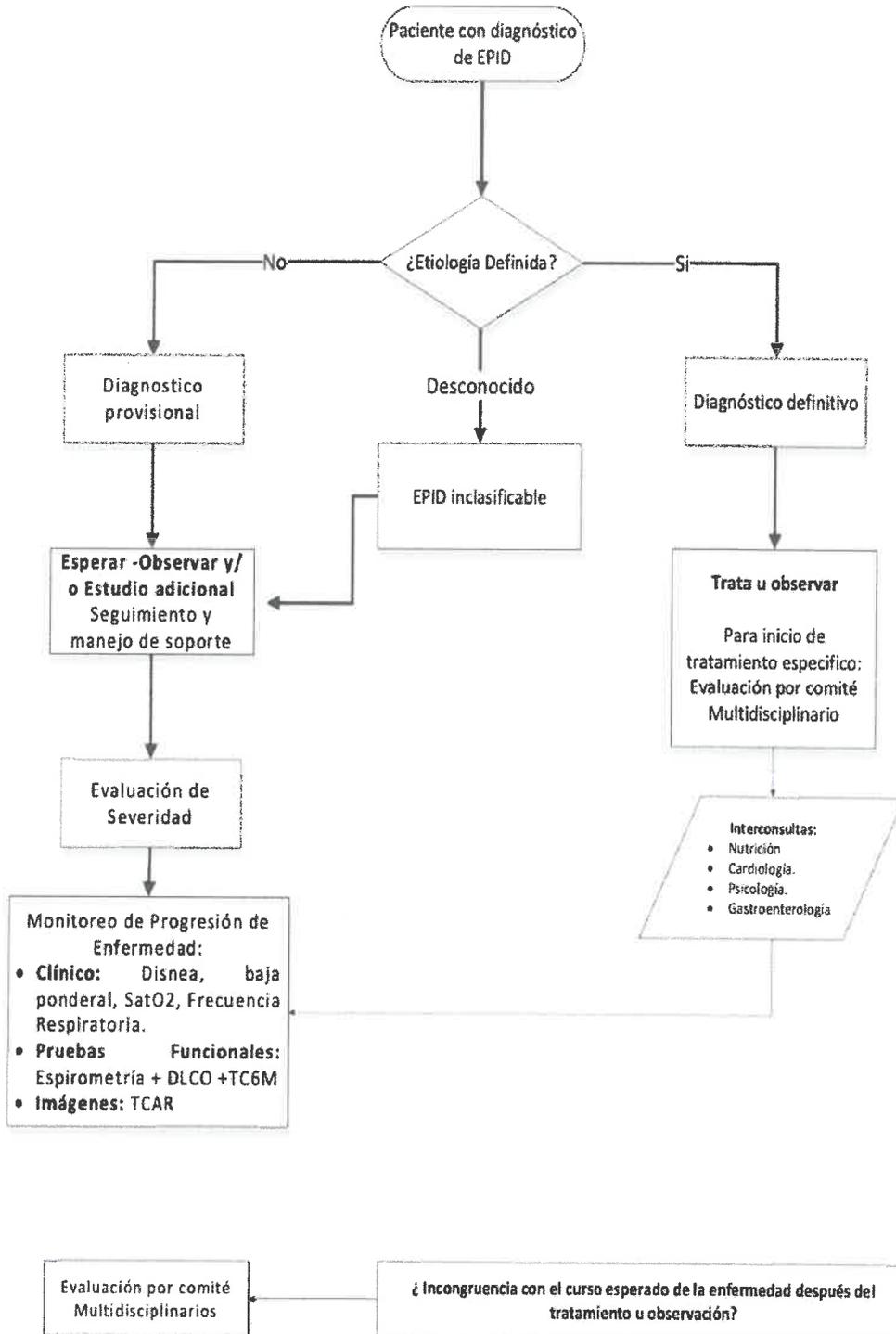
- Neumotórax
- Hipertensión pulmonar
- Cor Pulmonar
- Neumomediastino

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA.

Manejo en III nivel: El Hospital Nacional Dos de Mayo es de categoría III-1 y es de referencia a nivel nacional, por lo que brindara tratamiento a los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa.

Se realizará la contrarreferencia en aquellos casos de EPID estable o no progresivo.

6.7 FLUJOGRAMA DE MANEJO



FUENTE: Elaboración propia

VII. ANEXOS.:

ANEXO N°01

NIVEL DE EVIDENCIA PARA PRUEBA DIAGNÓSTICA Y TERAPEÚTICA (NICE)

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación
1-	Meta-análisis de gran calidad RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria de riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohorte o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

* Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-” no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

** National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London. NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACION
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestre globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal.
D (BPP)	Un buen punto de practica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.

Símbolos empleados en las tablas de evidencias y recomendaciones de esta guía:

Evidencia



Recomendación



Punto de buena práctica



ANEXO N°02
 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA
 (GRADE)

GRADE: Acrónimo de "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation", grupo de trabajo dedicado a evaluar la calidad de la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones en el área de salud.

Graduación de la calidad de la evidencia (GRADE). El sistema GRADE define la calidad de la evidencia como el grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. Esta evaluación propone cuatro categorías:

Significado de fuerza y dirección de recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Confianza alta en que la estimación del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que la estimación del efecto se encuentra cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	La estimación del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Es muy probable que la estimación del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Fuerza de Recomendación (GRADE). La fuerza de recomendación refleja el grado en que podemos confiar que los desenlaces deseados de una intervención sean superiores o inferiores a los desenlaces indeseados. El sistema GRADE divide las recomendaciones en dos categorías según su fuerza: Fuerte y débil

Fuerza de recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo.
Débil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables Se sugiere hacerlo.
Débil en contra	Efectos indeseables, probablemente superan los efectos deseables Se sugiere NO hacerlo.
Fuerte en contra	Los efectos indeseables superan los efectos deseables. Se recomienda NO hacerlo.

ANEXO N°03
DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES

El Equipo de trabajo desarrollador de la presente Guía de Práctica Clínica
DECLARA NO TENER CONFLICTO DE INTERÉS, de lo siguiente:

- a. No tener relación como Empleo y/o consultorías con alguna organización con el área objeto del presente grupo de trabajo.
- b. No apoyar en investigación, como financiamiento, colaboración, pago de viajes a reuniones de trabajo, adquisición de equipos de trabajo, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos valoradas.
- c. No tener Interés de inversión. No tener inversiones en una institución comercial con intereses relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
- d. No tener propiedad intelectual, patente, marcas, o derechos de autor (incluyendo solicitudes pendientes), tener derechos sobre propiedad intelectual relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
- e. No haber proveído una opinión o testimonio, posiciones o declaraciones públicas de experto relacionado al área de estudio del presente grupo de trabajo.

ANEXO N° 04
GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRONIMOS

- ANCA** - Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos
- ANA** - Anticuerpos antinucleares
- BAL** - Lavado bronquioalveolar
- CMD** - Comité multidisciplinar
- CrCl** - Clearance de creatinina
- DLCO** - Capacidad de difusión de monóxido de carbono
- EPID** - Enfermedad pulmonar intersticial difusa
- EPOC** - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ES** - Esclerosis sistémica
- FPP** - Fibrosis pulmonar progresiva
- FPI** - Fibrosis pulmonar idiopática
- FVC** - Capacidad vital forzada
- GAP-ILD** - Score pronóstico de mortalidad en Enfermedad Intersticial Pulmonar (ILD=Interstitial Lung Disease). Acrónimo GAP (G= gender, A= age, P= predicted forced vital capacity)
- IPAF** - Neumonía intersticial con características autoinmunes
- LES** - Lupus eritematoso sistémico
- NSIP** - Neumonía intersticial no específica
- OP** - Neumonía organizada
- PCR** - Proteína C reactiva
- PO2** - Presión parcial de oxígeno
- TC6M** - Test de caminata de 6 minutos
- TCAR** - Tomografía computada de alta resolución
- TLC** - Capacidad pulmonar total
- UIP** - Neumonía intersticial usual
- VC** - Capacidad vital
- VSG** - Velocidad de sedimentación globular

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Marlies Wijsenbeek, Atsushi Suzuki, Toby Maher. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022; 400(10354): 769-86.
- 2- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1; 205(9): 18-47.
- 3- David A Lynch, Nicola Sverzellati, William D Travis, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(2): 138-53.
- 4- Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5): 44-68.
- 5- Stephen Hobbs, Jonathan H. Chung, Jay Leb, Kate Kaproth-Joslin, and David A. Lynch. Practical Imaging Interpretation in Patients Suspected of Having Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Official Recommendations from the Radiology Working Group of the Pulmonary Fibrosis Foundation. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2021 3:1
- 6- Lederer C, Storman M, Tarnoki AD, et al. Imaging in the diagnosis and management of fibrosing interstitial lung diseases. *Breathe* 2024; 20: 240006.
- 7- Keith C. Meyer, Ganesh Raghu, Robert P, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(9): 1004-1014.
- 8- Karampitsakos T, Wijsenbeek M, Herazo-Maya J, et al. Interstitial lung diseases: an overview. *Eur Respir Monogr*. 2023. E
- 9- Ryerson CJ, Collard HR. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 453-459 C.
- 10- Smith DJF and Jenkins RG. Contemporary Concise Review 2022: Interstitial lung disease. *Respirology* 2023; 28: 627-635. D
- 11- Kampitsakos T, Woolard T, Bouros D, et al. Toll-like receptors in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2017; 808: 35-43 D3
- 12- Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):958-968. D1
- 13- Oficina de estadística Hospital Nacional Dos de Mayo. Año 2023
- 14- George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 925-934. F
- 15- Hatabu H, Hata A. Time to start describing fibrotic interstitial lung abnormalities in the chest CT report. *Radiology* 2023; 306: e222274.
- 16- Falcetta A, Leccardi S, Testa E, et al. The role of lung ultrasound in the diagnosis of interstitial lung disease. *Shanghai Chest* 2018; 2(5).

- 17- Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5): 44–68. X
- 18- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–1727.
- 19- Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:61.
- 20- Mycophenolate mofetil (Cellcept) US FDA approved prescribing information https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/050722s033,050723s032,050758s030,050759s038lbl.pdf (Accessed on June 30, 2017).
- 21- Van Gemert JP, Van Den Berk IAH, Nossent EJ, et al. Cyclophosphamide for interstitial lung disease-associated acute respiratory failure: mortality, clinical response and radiological characteristics. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):249.
- 22- Ministerio de Salud. Digemid [internet]. Perú: MINSA; 2023. [Citado 19 de setiembre de 2024]. Recuperado a partir de: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE05691_FT_V01.pdf
- 23- Fichas técnica Imurel®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- 24- Relling MV, Gardner EE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89(3):387-391.
- 25- Ministerio de Salud. Digemid [internet]. Perú: MINSA; 2019. [Citado 19 de setiembre de 2024]. Recuperado a partir de: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biológicos/FT_PB_BE01117_V01.pdf
- 26- Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020; 55: 2000085.
- 27- K O Leslie. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol* 2009; 62: 387–401.
- 28- Van Den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2022; 16: 1-16.
- 29- Rodriguez K, Ashby C, Varela V, Sharma A. High-Resolution Computed Tomography of Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2022;43: 764–779.
- 30- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008; 63(11):1029-59.

31- Johnson S, Bernstein E, Bolster M, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. ACR. 2024; 76(8): 1182–1200.

32- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2): e3-19.