

---

# Enfermedades Pulmonares Intersticiales Progresivas

---

# 2026

## RESUMEN EJECUTIVO

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) constituyen un grupo de más de 200 trastornos que afectan el tejido de soporte del pulmón y deterioran la capacidad respiratoria. Dentro de este conjunto, **las formas fibrosantes presentan un curso clínico persistente que conduce a la remodelación del tejido pulmonar**. Su letalidad es comparable o superior a la de varios tipos de cáncer: **sin tratamiento antifibrótico, la supervivencia media desde el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se sitúa entre dos y cinco años**.

**La carga de enfermedad es mayor de lo que se había estimado en Chile**. La cifra previamente utilizada en la literatura local (10.000 a 20.000 personas afectadas) ha sido superada por el modelo de carga sanitaria de Epsilon Research (2025), el primero en el país con metodología robusta y series longitudinales. Para 2025, este modelo estima **26.774 personas viviendo con FPI o fibrosis pulmonar progresiva (FPP), 4.600 nuevos diagnósticos anuales, 2.770 fallecimientos por año y 41.019 AVISA perdidos**, de los cuales más del 90% corresponde a mortalidad prematura. La incidencia y la prevalencia se habrían triplicado en las últimas dos décadas y las proyecciones indican que esta tendencia continuará al menos hasta 2035, **impulsada por el envejecimiento de la población chilena**.

En el contexto internacional, **Chile presenta un perfil epidemiológico atípico**. Según el Global Burden of Disease (GBD), el país se ubica cuarto en tasa de mortalidad por EPI, quinto en prevalencia y cuarto en AVISA perdidos entre los países comparados. De acuerdo con los registros de mortalidad de la OMS (código J84), Chile ocupa el tercer lugar a nivel global, solo por detrás de Perú y Japón. A nivel regional, **Latinoamérica andina presenta la mayor tasa de incidencia estandarizada por edad del mundo**, cuadruplicando la de Europa Occidental. La incidencia observada en Chile supera lo esperado según su nivel de desarrollo sociodemográfico, lo que sugiere que **factores ocupacionales y ambientales (como la exposición minera, la silicosis y la contaminación por material particulado fino PM2.5) tienen un peso relevante que no ha sido suficientemente investigado**.

**El sistema de salud chileno no está respondiendo adecuadamente a esta carga**. El proceso diagnóstico es fragmentado y presenta una marcada desigualdad territorial. A nivel clínico, **el diagnóstico suele ser tardío y con alta tasa de error inicial**, lo que retrasa el acceso a tratamiento oportuno. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y la prueba de difusión del monóxido de carbono (DLCO) presentan una distribución desigual en el territorio. Asimismo, **la capacidad diagnóstica especializada se concentra en pocos centros urbanos**, lo que limita el acceso a evaluación oportuna fuera de las principales ciudades.

En materia terapéutica, los fármacos antifibróticos disponibles, nintedanib y pirfenidona, **reducen la tasa de deterioro de la función pulmonar en aproximadamente un 50% y han demostrado impacto en la mortalidad**. Sin embargo, ninguno de ellos está incluido en el GES ni en la Ley Ricarte Soto. El costo mensual del nintedanib en farmacia nacional es importante, y el acceso en el sistema público depende de decisiones a nivel hospitalario, lo que genera **una inequidad horizontal relevante**: pacientes con el mismo diagnóstico reciben respuestas distintas según el establecimiento. En algunos casos, el acceso se produce mediante importación informal, a menor costo, pero sin garantías de calidad, trazabilidad ni seguimiento clínico (Faba et al., 2018).

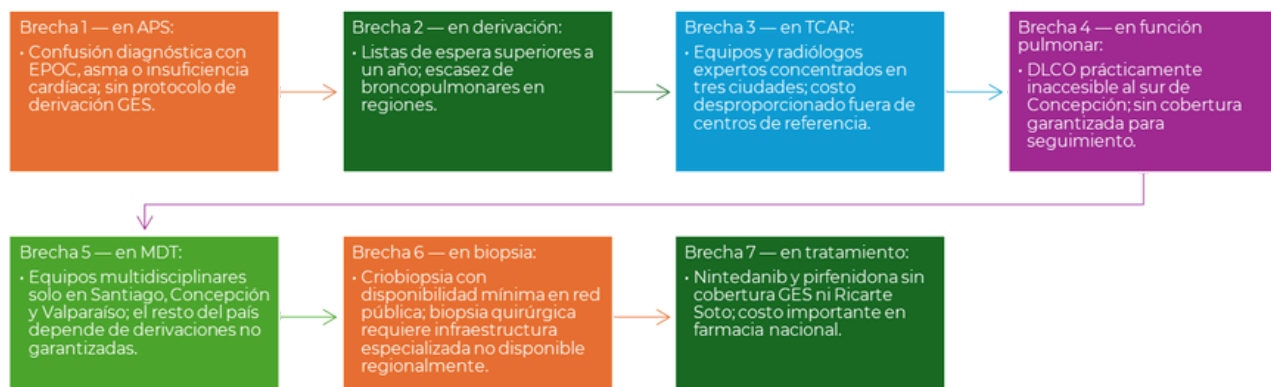
**La carga de enfermedad presenta un gradiente socioeconómico y territorial documentado.** La menor escolaridad se asocia con mayor riesgo de AVISA perdidos por FPI y FPP, y las brechas territoriales han aumentado en el tiempo: la razón de tasas entre provincias pasó de 3:1 en 1998 a más de 5:1 en 2025, con proyección de 6:1 en 2035. La experiencia de los pacientes recoge estas desigualdades en términos concretos: abandono laboral, sobrecarga de cuidados sin apoyo institucional, traslados prolongados para acceder a especialistas y costos elevados de exámenes en regiones.

**El contexto normativo internacional refuerza la necesidad de respuesta.** En mayo de 2025, la 78.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud adoptó la resolución WHA78.5, que insta a los Estados Miembros, incluido Chile, a desarrollar políticas integradas de salud pulmonar, mejorar el acceso equitativo a tratamientos, fortalecer los sistemas de información y establecer rutas efectivas de derivación desde la atención primaria. Estos lineamientos coinciden con las brechas observadas en el sistema chileno.

**Las principales brechas son cuatro y se encuentran interrelacionadas.** En primer lugar, la brecha de información: la ausencia de un registro nacional impide dimensionar con precisión la carga de enfermedad y proyectar su impacto presupuestario. En segundo lugar, la brecha diagnóstica: existen fallas a lo largo de la cadena de atención que retrasan el diagnóstico. En tercer lugar, la brecha terapéutica: la falta de cobertura para los antifibróticos transfiere el riesgo financiero al paciente y profundiza la inequidad. Finalmente, la brecha de atención integral: la rehabilitación pulmonar, la oxigenoterapia oportuna y los cuidados paliativos especializados son insuficientes o de difícil acceso fuera de los grandes centros urbanos.

**Abordar estas brechas no requiere la creación de estructuras completamente nuevas, sino el fortalecimiento y articulación de las existentes.** Esto implica avanzar en la implementación de un registro nacional de pacientes con EPI, protocolizar la derivación desde la atención primaria, ampliar la capacidad diagnóstica regional, incluyendo herramientas como la telerradiología, incorporar las EPI fibrosantes progresivas en mecanismos de cobertura garantizada y desarrollar modelos de atención integral desde etapas tempranas de la enfermedad.

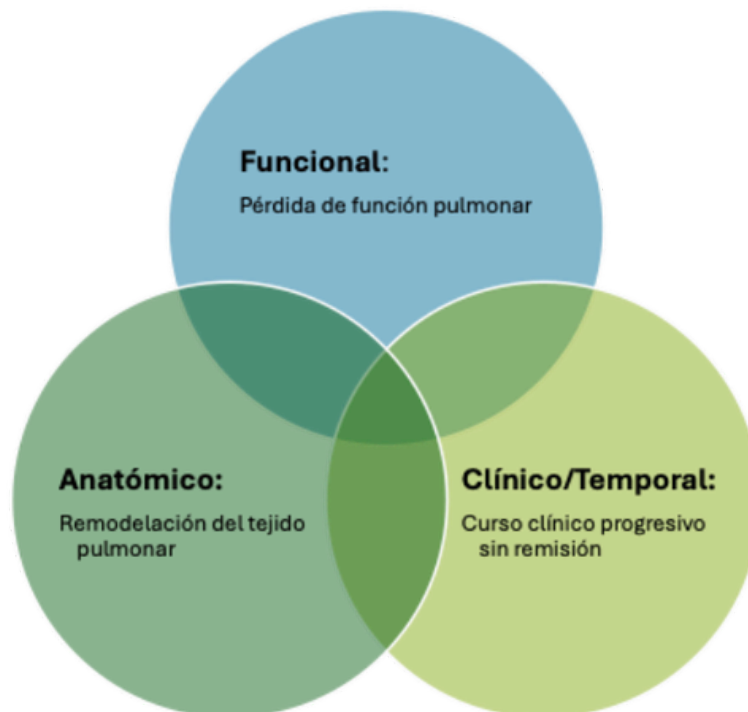
**La evidencia disponible, la magnitud de la carga documentada y los compromisos internacionales asumidos por Chile muestran que la inacción tiene costos crecientes.** La ausencia de información limita el diseño de políticas, mientras que la falta de cobertura terapéutica expone a los pacientes a la progresión de una enfermedad grave sin acceso oportuno a tratamientos que pueden modificar su curso.



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades progresivas del pulmón constituyen un grupo de patologías crónicas que deterioran de manera gradual e irreversible la función respiratoria. Una enfermedad pulmonar se considera progresiva cuando reúne simultáneamente tres atributos. El primero es funcional: existe una pérdida sostenida de capacidad ventilatoria, medible y documentable en el tiempo. El segundo es temporal: el curso clínico avanza sin posibilidad de remisión espontánea completa, a diferencia de las enfermedades infecciosas o autolimitadas que el propio sistema inmune resuelve. El tercero es anatómico: la enfermedad produce remodelación del tejido pulmonar, es decir, modifica de manera permanente la arquitectura del órgano, ya sea mediante fibrosis, destrucción alveolar o engrosamiento del intersticio. Por lo tanto, una enfermedad que cumple los tres criterios de manera simultánea demanda respuestas del sistema de salud que trasciendan el episodio clínico agudo: diagnóstico temprano, acceso continuo a terapia, soporte paliativo y protección financiera de largo plazo.

*Figura 1: Caracterización de las Enfermedades progresivas*



De acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) solo tres grupos cumplen estos tres criterios. Específicamente, las enfermedades crónicas del tracto inferior (J40-J4A), entre las que destaca la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC); las enfermedades por agentes externos (J60-J70), como la silicosis y la asbestosis; y, las otras enfermedades que afectan el intersticio pulmonar (J80-J84) cumplen la tríada de manera completa[1]. Sin embargo, a pesar de su relevancia, son estas últimas las que concentran mayor heterogeneidad diagnóstica, menor visibilidad clínica y, en el caso chileno, ninguna cobertura sistemática en los mecanismos de protección financiera del Estado.

[1] El cáncer de pulmón, aunque comparte con las enfermedades progresivas no neoplásicas su carácter crónico e irreversible, obedece a una biología distinta: su origen está en la proliferación de células con mutaciones somáticas, no en procesos de inflamación crónica, fibrosis o disfunción inmunomediada del parénquima.

Intersticio es un tejido de soporte entre los alvéolos y alrededor de los vasos y vías aéreas compuesto por fibras de colágeno, células inmunes, fibroblastos y otros elementos estructurales. Cuando este tejido se inflama o cicatriza, el pulmón pierde elasticidad y no puede expandirse con normalidad. El resultado es que, al inspirar, el paciente no puede llenar sus pulmones correctamente (fisiología restrictiva), lo que reduce el oxígeno disponible para el organismo[2].

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) se agrupa un amplio y diverso conjunto de más de 200 patologías que presentan un patrón restrictivo común. Desde el punto de vista clínico, su clasificación no responde principalmente a los síntomas ni a la localización del compromiso, sino que se organiza en función de la etiología o del mecanismo que origina el daño pulmonar.

La literatura sugiere dos estructuras distintas para explorar las enfermedades incluidas en esta categoría derivados de la experiencia clínica y de la organización administrativa. Wijssenbeek, Suzuki & Maher (2022) clasifica las enfermedades en pulmonares intersticiales en seis categorías: idiopáticas, autoinmunes, relacionadas con exposición, con quistes o llenado del espacio aéreo, sarcoidosis y otras. Por otro lado, el CIE 10 organiza bajo el concepto otras enfermedades que afectan el intersticio (J80-J84), las siguientes categorías: Síndrome de dificultad respiratoria (J80); Edema pulmonar (J81); Eosinofilia pulmonar, no clasificada bajo otro concepto (J82); y, Otras enfermedades pulmonares intersticiales (J84).

Este informe trabaja principalmente con el subgrupo clasificado bajo el código J84 de la CIE-10, correspondiente a "Otras enfermedades que afectan el intersticio pulmonar." Esta delimitación responde a razones analíticas. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (J80) es una condición de presentación aguda no progresiva. El edema pulmonar (J81) es, en la mayoría de los casos, una consecuencia de insuficiencia cardíaca u otras condiciones sistémicas, y su tratamiento apunta a la causa primaria más que al pulmón como órgano afectado. La eosinofilia pulmonar no clasificada bajo otro concepto (J82) es una categoría residual de baja especificidad nosológica. Concentrar el análisis en J84 permite trabajar con un conjunto de enfermedades que comparten base fisiopatológica, progresión documentada y relevancia directa para el diseño de política pública en Chile, donde estas patologías permanecen sin cobertura en el sistema GES ni en la Ley Ricarte Soto, a pesar de que su mortalidad supera la de varios tipos de cáncer con cobertura garantizada.

[2] Esta es la diferencia esencial entre las enfermedades intersticiales y las obstructivas: en la EPOC, el aire entra pero no puede salir (fisiología obstructiva); en las enfermedades intersticiales, el aire directamente no puede entrar en cantidad suficiente.

## DEFINICIÓN Y NATURALEZA DE LAS EPI

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) constituyen un grupo heterogéneo de más de 200 trastornos distintos que afectan el intersticio pulmonar, el espacio entre el epitelio alveolar y el endotelio capilar, donde se alojan vasos linfáticos, fibroblastos y proteínas de la matriz extracelular. En condiciones normales, este espacio mide apenas unos pocos micrómetros de espesor, lo que permite un intercambio gaseoso eficiente entre el aire alveolar y la sangre capilar. Cuando se produce inflamación o fibrosis dentro de este espacio, el intercambio gaseoso se deteriora de manera progresiva, la reducción de la tolerancia al ejercicio y el deterioro de la calidad de vida (Wijsenbeek, Suzuki & Maher, 2022).

*Figura 2: Caracterización de enfermedades Intersticiales*



Internacionalmente, el CIE-10 clasifica estas enfermedades bajo el código J84 "Otras enfermedades pulmonares intersticiales". Este código se organiza en cuatro grandes subgrupos, más una categoría residual tal como presenta la tabla 1.

El subgrupo J84.0 agrupa las enfermedades alveolares y parietoalveolares. Incluye principalmente la proteinosis alveolar pulmonar (J84.01). También incluye otras enfermedades de muy baja prevalencia y alta complejidad diagnóstica: la microlitiasis alveolar pulmonar (J84.02), caracterizada por depósito de microcristales de calcio en los alvéolos y sin terapia farmacológica eficaz establecida, y la hemosiderosis pulmonar idiopática (J84.03), que produce episodios recurrentes de sangrado alveolar y cuyo manejo con corticoides es variable e incierto.

El subgrupo J84.1 es el de mayor relevancia clínica y epidemiológica ya que reúne las enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis. Dentro de este subgrupo, J84.10 corresponde a la fibrosis pulmonar no especificada, la categoría que se utiliza cuando el clínico o el sistema de registro no puede o no alcanza a determinar el tipo exacto. J84.11 agrupa las neumonías intersticiales idiopáticas, entre las cuales la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente y letal. J84.17 incluye las enfermedades intersticiales con fibrosis que ocurren como manifestación de otra enfermedad ya clasificada en otra parte del CIE-10.

El subgrupo J84.2 corresponde a la neumonía intersticial linfoide y J84.8 agrupa otras enfermedades pulmonares intersticiales especificadas que no encajan en los grupos anteriores. Aquí se incluyen condiciones como la linfangioleiomiomatosis (J84.81), la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans del adulto (J84.82), las mutaciones del surfactante pulmonar (J84.83) y enfermedades intersticiales de presentación exclusiva o predominante en la infancia (J84.84). Por último, el código J84.9 es la categoría residual que se usa cuando el paciente tiene un diagnóstico clínico de EPI pero no se cuenta con la información suficiente para clasificarla con mayor precisión.

**TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES (J84) DE ACUERDO A CIE-10**

Grupo	Subgrupo
J84.0 Enfermedades alveolares y parietoalveolares	J84.01 Proteinosis alveolar
	J84.02 Microlitiasis alveolar pulmonar
	J84.03 Hemosiderosis pulmonar idiopática
	J84.09 Otras enfermedades alveolares y parietoalveolares
J84.1 Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis	J84.10 Fibrosis pulmonar, no especificada
	J84.11 Neumonía intersticial idiopática <sup>3</sup>
	J84.17 Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis en enfermedades clasificadas bajo otro concepto <sup>4</sup>
J84.2 Neumonía intersticial linfoide	
J84.8 Otros tipos de enfermedades pulmonares intersticiales especificadas	J84.81 Linfangioleiomiomatosis
	J84.82 Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans del adulto
	J84.83 Mutaciones del surfactante del pulmón
	J84.84 Otras enfermedades intersticiales pulmonares de la infancia <sup>5</sup>
	J84.89 Otros tipos de enfermedades pulmonares intersticiales especificadas
J84.9 Enfermedad intersticial pulmonar, no especificada	

Desde un punto de vista clínico y epidemiológico, el código J84 agrupa enfermedades con pronósticos y requerimientos de manejo sustancialmente distintos. Las patologías de mayor relevancia clínica dentro de este grupo son la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía intersticial no específica, las enfermedades intersticiales asociadas a tejido conectivo o exposiciones ambientales, la proteinosis alveolar pulmonar, la linfangioleiomiomatosis y el fenotipo de fibrosis pulmonar progresiva.

- **Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) J84.112:** Es la enfermedad más frecuente y la de peor pronóstico dentro de las J84. Afecta predominantemente a hombres mayores de 60 años y se caracteriza por un deterioro crónico e irreversible de la función pulmonar, con disnea de esfuerzo progresiva y tos seca como síntomas cardinales. El diagnóstico requiere identificar un patrón radiológico o histológico específico y descartar todas las causas alternativas conocidas. Sin tratamiento, la supervivencia media se estima entre tres y cinco años desde el diagnóstico. Con terapias antifibróticas, la progresión se ralentiza.
- **Neumonía intersticial no específica (NINE) J84.113:** Es la segunda forma más frecuente de neumonía intersticial idiopática. A diferencia de la FPI, presenta una distribución más homogénea de la inflamación y la fibrosis, y afecta con mayor frecuencia a mujeres y a pacientes más jóvenes. Su pronóstico general es más favorable: una proporción significativa responde a tratamiento inmunosupresor y alcanza estabilización. No obstante, un subgrupo de pacientes desarrolla fibrosis progresiva con un curso clínico comparable al de la FPI, lo que obliga a seguimiento estrecho incluso en casos aparentemente estables. La NINE también puede presentarse de forma secundaria como manifestación pulmonar de enfermedades del tejido conectivo, lo que dificulta su clasificación y demanda evaluación multidisciplinaria.

[3] El código J84.11 (neumonía intersticial idiopática) se estructura incluyendo los siguientes subcódigos: J84.111: neumonía intersticial idiopática no especificada de otro modo; J84.112: fibrosis pulmonar idiopática; J84.113: neumonitis intersticial idiopática; J84.114: neumonitis intersticial aguda; J84.115: enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquitis respiratoria; J84.116: neumonía organizada criptógena; y J84.117: neumonía intersticial descamativa.

[4] Incluye la enfermedad pulmonar intersticial con fenotipo fibrótico progresivo en enfermedades clasificadas en otra parte (J84.170) y otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis en enfermedades clasificadas en otra parte (J84.178).

[5] Incluye la hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (J84.841), la glucogenosis pulmonar intersticial (J84.842), la displasia alveolocapilar con mala alineación venosa (J84.843), y otras enfermedades pulmonares intersticiales de la infancia (J84.848).

- **Enfermedades intersticiales asociadas a tejido conectivo y exposiciones J84.117:** Una proporción importante de las enfermedades clasificadas dentro de J84 corresponde a manifestaciones pulmonares de patologías sistémicas o de exposiciones ambientales crónicas. Enfermedades del tejido conectivo como la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica y el síndrome antisintetasa desarrollan frecuentemente compromiso intersticial que puede seguir un patrón histológico de NINE o de UIP. La neumonitis por hipersensibilidad, causada por la inhalación repetida de antígenos orgánicos en contextos laborales o domésticos, genera daño alveolar e intersticial que puede progresar a fibrosis si la exposición no se interrumpe. En ambos casos el manejo del compromiso pulmonar no puede desvincularse del tratamiento de la enfermedad subyacente, lo que exige coordinación entre neumología y reumatología.
- **Proteinosis alveolar pulmonar J84.01:** Es la entidad más reconocida del subgrupo alveolar dentro de J84. Los alvéolos se llenan de material proteico y lipídico que bloquea el intercambio gaseoso. A diferencia de la mayoría de las enfermedades del grupo, cuenta con un tratamiento específico establecido: el lavado pulmonar total bajo anestesia general, y en algunos casos terapia con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Su relevancia para la política pública radica en que, a pesar de contar con tratamiento, su rareza y complejidad técnica limitan severamente el acceso en sistemas de salud sin centros de referencia especializados.
- **Linfangiomiomatosis J84.81:** Enfermedad en la que células musculares lisas anómalas proliferan en los pulmones y crean quistes que destruyen progresivamente la arquitectura pulmonar. Afecta casi exclusivamente a mujeres en edad fértil, lo que le confiere un perfil epidemiológico distintivo dentro del grupo. Cuenta con tratamiento aprobado, que enlentece la progresión pero no revierte el daño. Su baja prevalencia (estimada en uno a dos casos por millón de habitantes) no debe interpretarse como baja prioridad: la carga individual es desproporcionada dado que afecta a mujeres jóvenes en plena vida laboral y reproductiva.
- **Fibrosis pulmonar progresiva (FPP) J84.170:** Las guías ATS/ERS/JRS/ALAT de 2022 introdujeron formalmente este término para describir un fenotipo evolutivo transversal que puede presentarse en cualquier EPI fibrosante distinta de la FPI. Su reconocimiento representa un cambio de paradigma clínico: independientemente del diagnóstico específico de origen, un subgrupo de pacientes desarrolla un curso de deterioro persistente que comparte las características funcionales e imagenológicas de la FPI. La definición operativa requiere al menos dos de tres criterios en el último año: una caída de la capacidad vital forzada de 5% o más, o de la capacidad de difusión de monóxido de carbono de 10% o más; empeoramiento de los síntomas respiratorios con impacto en la calidad de vida; e incremento de la extensión de la fibrosis en la tomografía computarizada de alta resolución. La literatura estima que entre el 18% y el 32% de los pacientes con EPI fibrosantes distintas de la FPI desarrollan este fenotipo (Rajan et al., 2022). Para la política pública, este concepto amplía la población que podría beneficiarse de terapias antifibróticas y permite dimensionar con mayor precisión la brecha de cobertura existente en sistemas de salud como el chileno.

## EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Las enfermedades pulmonares intersticiales han experimentado un crecimiento sostenido en las últimas décadas, impulsado por tres factores concurrentes: el refinamiento de los criterios diagnósticos internacionales, la disponibilidad creciente de tomografía computarizada de alta resolución y el envejecimiento poblacional global. El primero amplió la capacidad clínica para distinguir entidades que antes se agrupaban bajo diagnósticos inespecíficos. El segundo permitió detectar patrones de daño intersticial en etapas más tempranas sin necesidad de biopsia quirúrgica en todos los casos. El tercero opera como factor de riesgo independiente: la mayoría de las EPI fibrosantes afectan predominantemente a adultos mayores, y la proporción de personas de 60 años o más se proyecta pasar del 10% al 22% de la población global entre 2015 y 2050 (Spagnolo et al., 2025).

### a. Incidencia, prevalencia y mortalidad: tendencias globales

El Estudio de Carga Global de Enfermedad 2019 (GBD 2019) cuantificó esta expansión. El número total de casos incidentes de EPI aumentó un 118,6% entre 1990 y 2019, pasando de 11,1 millones a 24,2 millones de casos anuales (Spagnolo et al., 2025). La tasa de incidencia estandarizada por edad creció de 258,1 a 294,4 por 100.000 individuos en ese período, mientras que la tasa de prevalencia estandarizada se incrementó de 52,7 a 57,6 por 100.000 personas, con proyecciones que la sitúan en 58,3 por 100.000 para el año 2030. Esta carga no es menor en términos comparativos: en 2013, las EPI ya ocupaban la posición 40 entre todas las enfermedades a nivel global en términos de años de vida perdidos (Kreuter et al., 2015).

El incremento en la incidencia fue mayor en regiones de bajo y mediano índice sociodemográfico (rango 116,1-145,6%), aunque el cambio porcentual anual promedio de la tasa estandarizada por edad se mantuvo más alto en regiones de alto índice sociodemográfico, lo que refleja tanto una mayor capacidad diagnóstica en países de alto ingreso como una carga emergente y posiblemente subestimada en países de menor ingreso (Spagnolo et al., 2025).

Datos más recientes, que extienden la serie hasta 2021, muestran una expansión aún más pronunciada. Entre 1990 y 2021, la incidencia de EPI aumentó un 148% (de 157.441 a 390.267 casos anuales), la prevalencia un 128% (de 1,9 a 4,3 millones de casos) y las muertes un 242% (de 54.967 a 188.222) (Zhao et al., 2025). Este aceleramiento en el período 2020-2021 es consistente con un efecto pandémico, aunque la contribución definitiva del COVID-19 a la carga de EPI permanece incierta y no ha sido modelada de forma prospectiva en los estudios GBD disponibles.

Los años de vida ajustados por discapacidad (AVADs) por EPI aumentaron un 12,3% en el período 2020-2021, comparado con solo un 5,1% en el asma, lo que es consistente con un efecto pandémico diferencial sobre la carga de EPI (Zhao et al., 2025). La tasa estandarizada por edad de EPI en el GBD 2021 fue un 8,74% mayor que en el GBD 2019, reflejo del aceleramiento de la carga durante ese período. Las proyecciones al horizonte 2040-2050 mediante modelos bayesianos (BAPC) sugieren que la tasa de mortalidad estandarizada por edad tenderá a estabilizarse hacia 2050, pero la tasa de incidencia estandarizada y la tasa de AVADs continuarán en aumento, especialmente en hombres. Los números absolutos de casos y muertes seguirán creciendo incluso si las tasas se estabilizan, dado el efecto del envejecimiento poblacional sobre los denominadores (Zhao et al., 2025; Zhang et al., 2025; Zhai et al., 2025).

Un análisis basado en datos del GBD 2023 que extiende las proyecciones hasta 2050 estima que la tasa global de mortalidad por todas las edades aumentará un 83,5% entre 2023 y 2050, pasando de 2,49 a 4,57 por 100.000 habitantes (Ma et al., 2025). La tasa de AVISA crecería un 60,4% en el mismo período. Para Latinoamérica Andina específicamente, el modelo proyecta que la tasa de mortalidad pasará de 9,87 a 23,15 por 100.000, y la tasa de AVISA de 187,44 a 367,22 por 100.000 hacia 2050, lo que representa casi una duplicación de ambos indicadores en poco más de dos décadas (Caro et al. 2022). Esas proyecciones reflejan principalmente el efecto del envejecimiento poblacional acelerado y no cambios en el riesgo por grupos de edad, lo que tiene consecuencias directas para la planificación sanitaria: la demanda de atención especializada crecerá de forma independiente a cualquier intervención sobre factores de riesgo modificables.

La mortalidad global por EPI también aumentó en el período previo. Los datos del GBD 2019 muestran un incremento en la tasa de mortalidad estandarizada por edad de 2,17 por 100.000 personas entre 1990 y 2019, equivalente a un aumento del 86% en los años de vida perdidos por EPI durante ese período. Las tasas de mortalidad son generalmente más altas en hombres, en personas mayores de 55 años y en regiones con menor índice sociodemográfico (Spagnolo et al., 2025).

## **b. Epidemiología de la FPI: incidencia y mortalidad por subtipo**

La FPI es el subtipo más extensamente estudiado y el de mayor letalidad. Hutchinson et al. (2015) realizaron la primera revisión sistemática global de estudios de incidencia y mortalidad por FPI, identificando 34 estudios de 21 países con datos entre 1968 y 2012, y estimando una incidencia conservadora de 3 a 9 casos por 100.000 personas-año para Europa y Norteamérica en estudios posteriores al año 2000. Las tasas reportadas variaron ampliamente, desde 0,22 hasta 93,7 por 100.000 personas-año, diferencia que refleja heterogeneidad metodológica, criterios diagnósticos distintos entre períodos y disparidades en el acceso a atención especializada. En Europa, la incidencia anual se sitúa entre 0,22 y 2,8 por 100.000 personas, con una prevalencia de 1,25 a 8,2 por 100.000, derivada principalmente de registros con validación por comité multidisciplinario. En Australia, las estimaciones son considerablemente altas: con una incidencia de 10,4 a 11,2 y prevalencia de 32,6 a 35,1 por 100.000 personas (Spagnolo et al., 2025).

En Reino Unido, tres estudios sucesivos basados en bases de datos nacionales documentaron un aumento sostenido en la incidencia, de 4,6 por 100.000 por año en el período 1991-2003, a 7,44 en 2000-2008, y hasta 8,65 por 100.000 en 2000-2012. En estudios de bases de datos Medicare para mayores de 65 años en Estados Unidos, la incidencia alcanzó 93,7 por 100.000, reflejando la concentración de la enfermedad en los tramos etarios más avanzados. En estudios con criterios diagnósticos estrictos, la incidencia en Norteamérica se sitúa entre 6,8 y 8,8 por 100.000 personas-año, con una prevalencia de entre 14 y 27,9 por 100.000 según definición estrecha, y de 42,7 a 63 por 100.000 con definición amplia (Spagnolo et al., 2025).

La mortalidad por FPI ha seguido una trayectoria ascendente en la mayoría de los países con registros disponibles. En Estados Unidos, la mortalidad por causa múltiple aumentó de 3,2 por 100.000 en 1979 hasta 7,57 por 100.000 en el período 1999-2003. En el Reino Unido, un análisis de certificados de defunción entre 1979 y 2016 documentó un aumento anual promedio del 5% en la tasa de mortalidad por FPI, con mayor concentración en hombres y adultos mayores; la mortalidad en 2016 fue un 51% más alta que en 2010. En Europa, la Oficina de Estadística de la Unión Europea (Eurostat) estimó una tasa de mortalidad estandarizada por edad y sexo de 3,9 por 100.000 personas-año y un incremento anual promedio del 1,7% entre 2013 y 2018, con variabilidad sustancial entre países (Spagnolo et al., 2025). La supervivencia media desde el diagnóstico, sin tratamiento antifibrótico, es de 2 a 5 años (Maher, 2024).

La heterogeneidad pronóstica entre subtipos es clínicamente decisiva. En una cohorte danesa, la supervivencia a 5 años fue del 34% para la FPI, 74% para la neumonía intersticial no específica idiopática y 93% para la neumonitis por hipersensibilidad (Maher, 2024). En Sudamérica, los registros locales estiman una incidencia de FPI de 0,4 a 1,2 por 100.000 personas-año, cifra que probablemente refleja subdiagnóstico más que una incidencia genuinamente menor. La incidencia ajustada varía entre 0,09 y 1,30 por 10.000 personas según la base de datos analizada, con Corea del Sur, Canadá y Estados Unidos entre los valores más altos, y una razón hombre:mujer de aproximadamente 3:1 en todos los registros (Maher et al., 2021; Spagnolo et al., 2025). Los pacientes con ETC-EPI que desarrollan fenotipo fibrosante progresivo tienen una mediana de supervivencia de 4 años, comparada con 8 a 10 años para quienes no lo desarrollan (Kaul et al., 2021; Maher, 2024).

Un elemento clave para interpretar estas tendencias es que la mortalidad por fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en Estados Unidos comenzó a disminuir de forma relativa desde la década de 2010. Este cambio coincide con la introducción de los primeros fármacos antifibróticos, como nintedanib y pirfenidona, así como con avances en el manejo clínico, entre ellos el abandono de terapias inmunosupresoras que habían demostrado efectos perjudiciales. A su vez, los ensayos clínicos desarrollados en las últimas dos décadas sugieren una mejora progresiva en los resultados de los pacientes (Spagnolo et al. 2025).

Este escenario introduce una distinción analíticamente relevante: parte del aumento observado en la incidencia y prevalencia podría explicarse por una mayor sobrevivencia de los pacientes ya diagnosticados, y no exclusivamente por un incremento en la aparición de nuevos casos. Desde la perspectiva de los sistemas de salud, esta diferencia no es menor. Un mayor número de pacientes prevalentes con una enfermedad crónica implica una presión sostenida sobre la demanda de atención especializada, monitoreo y tratamiento continuo, independientemente de la evolución en los diagnósticos incidentes.

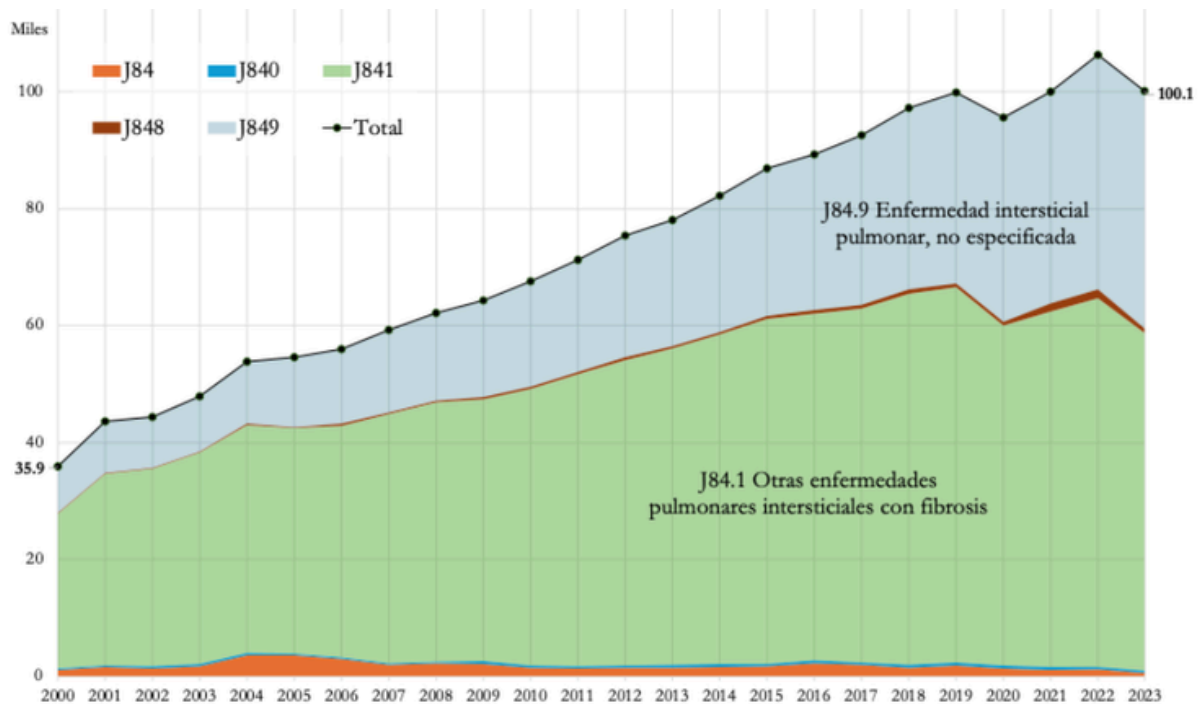
### **c. Mortalidad por grupo diagnóstico J84: tendencias 2000-2023**

La base de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud registra una expansión sostenida de las defunciones atribuibles al grupo J84 entre 2000 y 2023. En el año 2000 se contabilizaron 35.947 muertes a nivel global; en 2022, el año con mayor registro del período, esa cifra alcanzó 106.318, un aumento de casi tres veces en poco más de dos décadas. Esta trayectoria no es lineal: el crecimiento fue sostenido hasta 2019, con una contracción en 2020 atribuible en parte a los efectos de la pandemia de COVID-19 sobre los sistemas de atención y registro, seguida de una recuperación en 2021 y 2022.

El comportamiento de los subcódigos es marcadamente dispar. Las enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis (J841) dominan la mortalidad del grupo de manera abrumadora durante todo el período. En el año 2000 concentraban 26.599 defunciones sobre un total de 35.947, equivalente al 74% del grupo. En 2022 representaron 63.078 de 106.318 defunciones, el 59% del total. La reducción proporcional no refleja una mejora en la mortalidad por este subcódigo sino el crecimiento más acelerado de otros, especialmente la enfermedad intersticial pulmonar no especificada (J849).

Esta última es el subcódigo con la trayectoria de crecimiento más pronunciada en términos absolutos. Pasó de 7.944 defunciones en 2000 a 40.629 en 2023, un incremento de más de cinco veces. Sin embargo, este crecimiento puede no ser necesariamente un aumento real sino una clasificación residual en lugar de un código diagnóstico preciso.

Figura 3: Mortalidad OMS 2020-2024



Las enfermedades alveolares y parietoalveolares (J840) mostraron un comportamiento relativamente estable a lo largo del período, con cifras que oscilaron entre 241 y 518 defunciones anuales. Las otras enfermedades intersticiales especificadas (J848), que incluyen la linfangioleiomiomatosis y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, presentaron un crecimiento más marcado en los años recientes: pasaron de 98 defunciones en 2000 a 1.480 en 2022, lo que sugiere mayor visibilidad diagnóstica de entidades anteriormente subregistradas o codificadas de forma inespecífica. La fibrosis pulmonar no especificada (J84), que concentra los casos sin mayor detalle diagnóstico, tuvo un comportamiento irregular con un máximo de 3.640 defunciones en 2004 y una caída progresiva hasta 560 en 2023, reflejando probablemente cambios en las prácticas de codificación más que tendencias epidemiológicas reales.

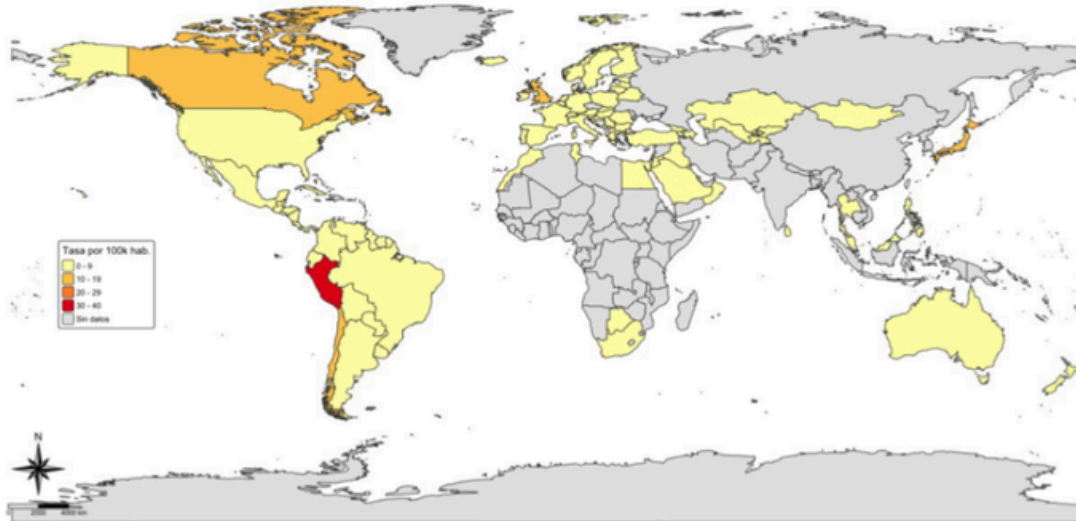
En resumen, la mortalidad por enfermedades del grupo J84 creció de forma sostenida durante más de dos décadas, lo que confirma que se trata de un problema sanitario en expansión. La concentración de la mortalidad en las enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis (J841) confirma que las enfermedades fibrosantes constituyen el núcleo del problema y el foco prioritario para intervenciones de política pública. El crecimiento acelerado de la enfermedad intersticial pulmonar no especificada (J849) parece revelar una brecha en la calidad de los sistemas de registro.

#### d. Variabilidad geográfica: prevalencia, incidencia y distribución de subtipos

La distribución relativa de subtipos de EPI varía considerablemente entre regiones, lo que refleja tanto diferencias epidemiológicas reales como heterogeneidad en los sistemas de registro y en los criterios diagnósticos utilizados. La prevalencia estandarizada global en 2019 se situó en 57,6 por 100.000 personas, pero el rango entre regiones oscila entre 6,3 y 71 por 100.000, una variabilidad que responde parcialmente a diferencias reales en carga de enfermedad y parcialmente a diferencias en definición diagnóstica, método de ascertainment y nivel de desarrollo del sistema de salud (Spagnolo et al., 2025; Shah Gupta et al., 2023; Lu y Zou, 2026).

Esta variabilidad tiene implicancias directas para el diseño de políticas públicas: un país que concentra su atención exclusivamente en la FPI puede estar subestimando una fracción relevante de la carga de enfermedad atribuible a otros subtipos con igual o mayor prevalencia local.

*Figura 4: Distribución Global de la mortalidad por EPI (J84)*



Un patrón particularmente relevante surge al comparar las tasas de incidencia estandarizadas por edad (ASIR) entre regiones en 2021. Latinoamérica Andina registra 20,47 por 100.000, más del doble que Norteamérica de altos ingresos (10,95) y casi cuatro veces más que Europa Occidental (5,30). Latinoamérica del Sur se ubica en 9,90 por 100.000. Esta diferencia entre subregiones latinoamericanas no ha sido suficientemente discutida en la literatura, y su interpretación requiere cautela: puede reflejar diferencias reales en exposiciones ambientales y laborales, en la composición etaria de la población o en las prácticas de codificación, y no necesariamente una carga epidemiológica genuinamente mayor.

Lu y Zou (2026) reportan que entre las 21 regiones del GBD, Latinoamérica Andina exhibe el mayor cambio porcentual anual estimado en la tasa de prevalencia de EPI (EAPC: 2,37; IC 95%: 2,21-2,52), lo que la convierte no solo en la región con mayor incidencia estandarizada en 2021 sino también en la de más rápido crecimiento relativo a nivel global. Este indicador de velocidad es analíticamente distinto a la tasa absoluta: señala que la brecha entre la subregión andina y el resto del mundo se está ampliando, no estabilizando.

Las tendencias regionales dentro de América Latina muestran heterogeneidad considerable. En Argentina, los casos incidentes de EPI aumentaron un 67,8% entre 1990 y 2019. En Colombia, los mayores incrementos en tasas de mortalidad e incidencia estandarizadas por edad se observaron en adultos jóvenes durante ese mismo período. La tasa de mortalidad estandarizada más alta se registra consistentemente en hombres mayores de 55 años con menor índice sociodemográfico, lo que sugiere una interacción entre sexo, envejecimiento y exposiciones laborales que es especialmente relevante para países con sectores mineros e industriales de gran escala (Spagnolo et al., 2025; Zhou et al., 2025; Chen et al., 2024). El ASMR por EPI en Latinoamérica Andina pasó de representar el 21,5% de las muertes por enfermedades respiratorias crónicas en 1990 al 42,8% en 2021, un desplazamiento que refleja tanto el aumento real de la carga como la estabilización relativa de otras enfermedades obstructivas (Kaul et al., 2021).

En la mayoría de los registros europeos y norteamericanos, la FPI representa entre el 19% y el 38% de todos los casos incidentes de EPI, lo que la posiciona como el subtipo más frecuente en estas regiones. En términos absolutos, estimaciones para Estados Unidos basadas en el GBD 2019 situaron la prevalencia de EPI en 179,7 por 100.000 en hombres y 218,9 por 100.000 en mujeres, con un aumento de aproximadamente 19% respecto a 2010 (Dixon et al., 2025). En esa misma población, la FPI da cuenta de más del 30% de todos los casos de EPI (Raghu et al., 2022).

La sarcoidosis es el subtipo no FPI más frecuente a nivel global, especialmente en pacientes menores de 45 años. Su incidencia estimada oscila entre 0,13 y 17,8 por 100.000 personas-año, con una prevalencia que varía ampliamente entre 2 y 160 por 100.000 personas según el país y los criterios diagnósticos utilizados (Spagnolo et al., 2025). Esta variabilidad es real, no solo metodológica: en un estudio multicéntrico prospectivo de Turquía que incluyó 2.245 pacientes de 31 centros, la sarcoidosis fue el subtipo más frecuente, representando el 34,3% de todos los casos de EPI.

La EPI asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC-EPI) oscila entre el 7,5% y el 34,8% de todos los casos de EPI en los registros disponibles, con prevalencias poblacionales que van de 0,47 a 12,1 casos por 100.000 personas (Spagnolo et al., 2025). La magnitud del compromiso pulmonar dentro de cada enfermedad reumática varía considerablemente según el subtipo: una revisión sistemática y metaanálisis de 139 estudios que incluyó 65.008 pacientes encontró que la prevalencia agrupada de EPI fue del 56% en la enfermedad mixta del tejido conectivo, 47% en la esclerosis sistémica, 41% en las miopatías inflamatorias idiopáticas, 17% en el síndrome de Sjögren primario, 11% en la artritis reumatoide y 6% en el lupus eritematoso sistémico (Joy et al., 2023). Esta diferencia es clínicamente relevante porque implica que no toda enfermedad autoinmune conlleva el mismo riesgo de daño pulmonar intersticial, lo que exige estrategias de tamizaje diferenciadas según el diagnóstico reumático de base. En la artritis reumatoide, el patrón histológico más frecuente es el UIP (prevalencia agrupada del 46%), que comparte características con la FPI y se asocia a peor pronóstico; en las demás enfermedades del tejido conectivo predomina el patrón NINE, de curso más favorable (Joy et al., 2023).

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) muestra la mayor variabilidad geográfica de todos los subtipos, con tasas más altas en regiones con mayor exposición a antígenos aviarios o agrícolas. Su incidencia poblacional se estima entre 0,3 y 0,9 casos por 100.000 individuos, pero su proporción dentro de los casos de EPI varía entre el 2% y el 47% según el contexto (Spagnolo et al., 2025). En India, la NH representó hasta el 47,3% de todos los casos de EPI en un registro multicéntrico prospectivo, reflejo de la alta exposición a antígenos aviarios y al uso extendido de humidificadores en ese contexto. Esta variabilidad no es trivial para la política pública: en países con alta prevalencia de actividades agropecuarias o crianza de aves en contextos domésticos, ignorar la NH como causa de EPI implica subestimar sistemáticamente la carga de enfermedad.

#### **e. Diagnóstico tardío y barreras de acceso en países de bajo SDI**

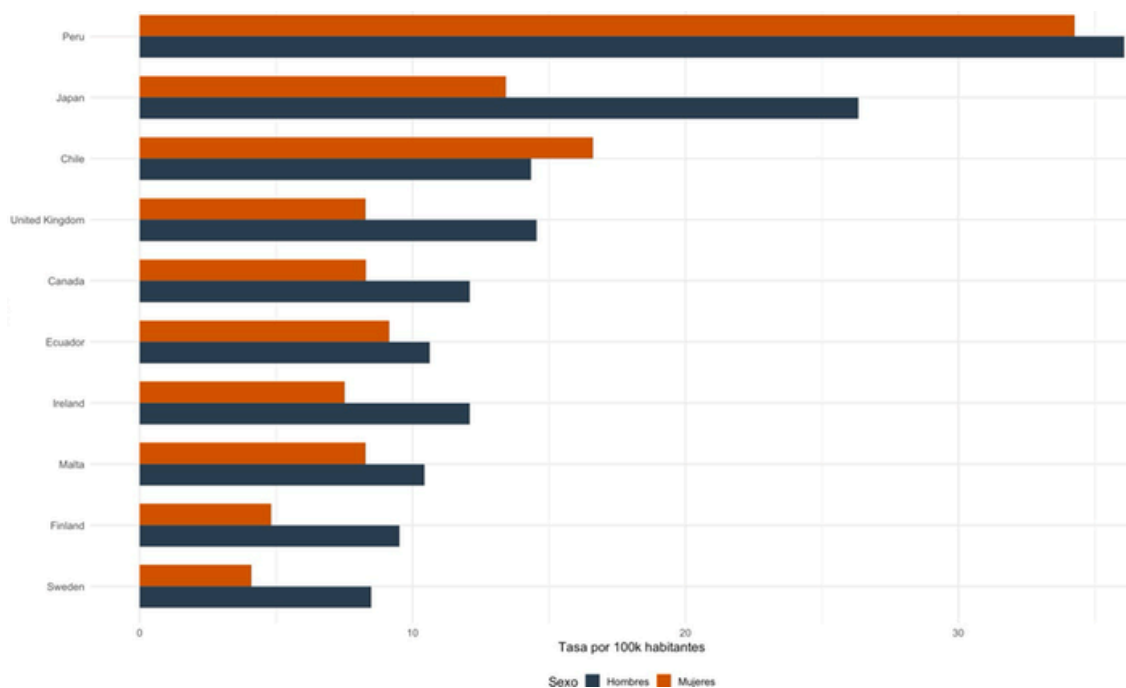
Una dimensión de equidad que los datos de incidencia y prevalencia no capturan directamente es el estadio en que los pacientes reciben el diagnóstico. En países de bajo índice sociodemográfico, la mayoría de los pacientes con FPI son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, debido a barreras de acceso a tomografía computarizada de alta resolución y a equipos multidisciplinarios especializados (Spagnolo et al., 2025; Shah Gupta et al., 2023). Este patrón tiene consecuencias pronósticas directas: un diagnóstico tardío reduce la ventana terapéutica disponible y se asocia a mayor mortalidad prematura.

Para sistemas de salud como el chileno, donde el acceso a TACAR y a centros de referencia especializados es geográficamente desigual, esta evidencia sugiere que la carga de la enfermedad medida por mortalidad puede subestimar sistemáticamente la carga medida por incidencia real, dado que una fracción de los casos progresa y fallece sin diagnóstico formal.

#### f. América Latina y Chile: perfil diferenciado

En América Latina, los datos son escasos pero consistentes en mostrar un perfil de distribución distinto al europeo. En Brasil, un análisis multicéntrico de 1.406 casos registrados entre 2013 y 2019 mostró que la ETC-EPI fue el subtipo más frecuente (26,8%), seguida por la NH (23,2%) y la FPI (14,1%). Este patrón, con menor proporción de FPI y mayor peso de ETC-EPI y NH respecto a los registros europeos, sugiere que la extrapolación directa de estimaciones de prevalencia desde Europa o Norteamérica a contextos latinoamericanos puede inducir errores sustanciales en la cuantificación de la carga de enfermedad. Para Chile, donde no existe un registro nacional de EPI, esta advertencia es especialmente pertinente: las estimaciones disponibles se derivan de prevalencias internacionales sin ajuste por el perfil local de exposiciones ambientales, laborales ni por la distribución de enfermedades autoinmunes en la población.

Figura 5: Tasa per 100k de mortalidad por EPI (J84)



El gráfico anterior presenta las tasas más altas de mortalidad por EPI por 100.000 habitantes, desagregadas por sexo, para un conjunto de países seleccionados. Perú registra las tasas más altas con diferencia, tanto en hombres como en mujeres, superando los 30 por 100.000 en ambos casos. Japón ocupa el segundo lugar, con tasas elevadas especialmente en hombres, lo que es consistente con la literatura que documenta una alta prevalencia de EPI en población japonesa mayor y un sistema de registro robusto.

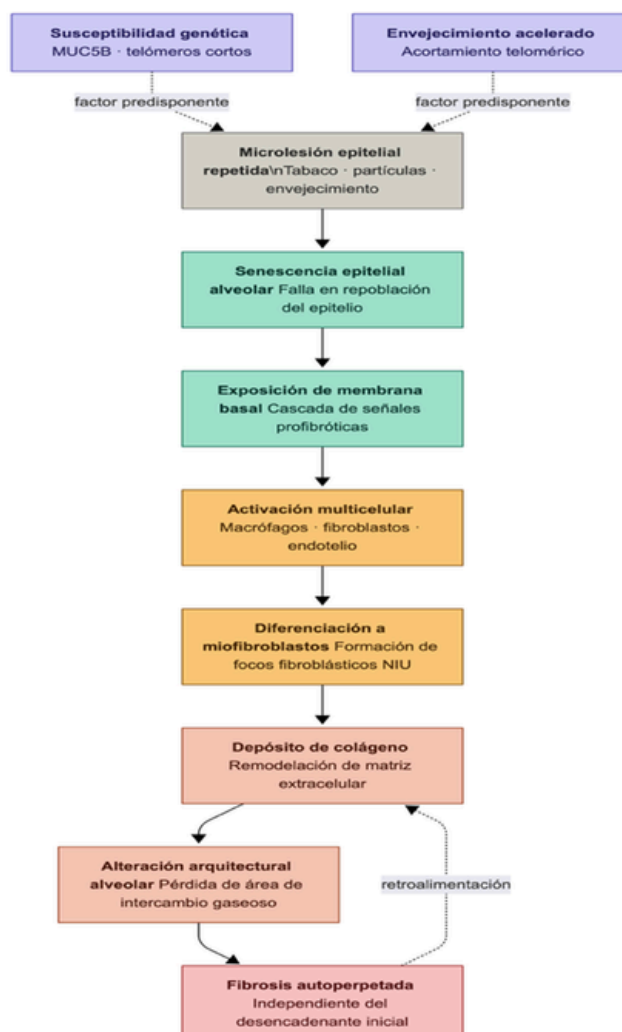
Chile aparece en tercer lugar, con tasas de aproximadamente 15 por 100.000 en hombres y algo superiores en mujeres, lo que ubica al país por encima del Reino Unido, Canadá, Ecuador, Irlanda, Malta, Finlandia y Suecia. Dos patrones adicionales son relevantes. El primero es la relación entre sexos: en la mayoría de los países representados, las tasas masculinas son iguales o superiores a las femeninas, lo que es consistente con el perfil epidemiológico conocido de la FPI (predominantemente masculina).

Perú constituye la excepción más evidente, ya que las tasas en mujeres tienden a igualar o incluso superar a las de los hombres. Este patrón podría estar asociado a una mayor prevalencia de EPI vinculadas a enfermedades del tejido conectivo (ETC-EPI) o de neumonitis por hipersensibilidad (NH) en la población femenina de ese contexto. Por otro lado, se observa una marcada variabilidad entre países con niveles de ingreso comparables: mientras Suecia, Finlandia e Irlanda registran tasas considerablemente más bajas, el Reino Unido y Canadá presentan cifras significativamente superiores. Esto sugiere que factores distintos al ingreso per cápita, desempeñan un papel relevante en la heterogeneidad observada.

## FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS Y GENÉTICOS

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) constituyen un grupo heterogéneo de entidades clínicas que afectan el parénquima pulmonar a través de mecanismos que varían según la enfermedad de base, pero que comparten una vía final común: la alteración progresiva de la arquitectura alveolar y la pérdida de la capacidad de intercambio gaseoso. Aunque la inflamación y la fibrosis pueden coexistir en grados variables dentro de un mismo paciente, el predominio de una u otra define tanto el pronóstico como las opciones terapéuticas disponibles (Wijsenbeek et al., 2022). La comprensión de estos mecanismos ha cambiado de forma considerable en la última década, pasando de un modelo centrado en la inflamación crónica hacia uno que sitúa el daño epitelial, el envejecimiento celular y la susceptibilidad genética como los determinantes centrales de la fibrosis progresiva. Este avance conceptual tiene consecuencias directas para el diseño de intervenciones farmacológicas y para la identificación de individuos en riesgo antes de que el daño estructural sea irreversible.

*Figura 6: Cascada fisiopatológica de la FPI*



## **a. Mecanismos generales**

Las EPI comparten mecanismos fisiopatológicos parcialmente distintos según predomine la inflamación, la fibrosis o ambas (Wijsenbeek et al., 2022). En las formas predominantemente inflamatorias, el daño inmunomediado de naturaleza autoinmune o por hipersensibilidad es el mecanismo central. La neumonitis por hipersensibilidad no fibrótica, por ejemplo, es mediada por formación de complejos inmunes, mientras que la forma fibrótica involucra la presentación antigénica por células alveolares y dendríticas a linfocitos T, que se polarizan hacia un fenotipo T-helper-1 bajo la influencia de citocinas como la IL-12 y el IFN- $\gamma$  (Wijsenbeek et al., 2022).

En las formas fibrosantes, los miofibroblastos secretores de colágeno son los principales mediadores celulares. Su activación conduce a la producción descontrolada de colágeno y de matriz extracelular, con la participación concurrente de macrófagos, epitelio alveolar y células endoteliales (Wijsenbeek et al., 2022). A partir de cierto umbral de severidad, la rigidez creciente del pulmón y la remodelación anómala de la matriz hacen que la fibrosis se autoperpetúe independientemente del desencadenante inicial. Este proceso conduce a alteración arquitectural del espacio alveolar, reducción del área disponible para el intercambio gaseoso y remodelación vascular que favorece la hipertensión pulmonar secundaria (Wijsenbeek et al., 2022). Aunque la causa proximal de la fibrosis difiere entre subtipos (daño autoinmune versus exposición ambiental), la evidencia disponible sugiere que las vías intracelulares que impulsan la fibrogénesis son en gran medida compartidas (Wijsenbeek et al., 2022).

## **b. Fisiopatología específica de la FPI**

En la FPI, el paradigma fisiopatológico predominante postula que episodios repetidos de microlesiones en el epitelio alveolar, en un contexto de susceptibilidad genética y envejecimiento celular acelerado, desencadenan una respuesta de reparación aberrante (Wijsenbeek et al., 2022). El efecto combinado de la exposición crónica a agentes inhalados lesivos, el envejecimiento y los factores genéticos induce senescencia prematura de las células madre epiteliales alveolares. La senescencia epitelial genera una falla en la repoblación del epitelio alveolar tras el daño, con exposición de la membrana basal y activación de una cascada de señales que desequilibra los factores de crecimiento profibróticos y antifibróticos (Wijsenbeek et al., 2022). Esta cascada activa múltiples tipos celulares y conduce a la producción sin oposición de colágeno y de componentes de la matriz extracelular.

La proliferación y activación de fibroblastos y su diferenciación hacia miofibroblastos conducen a la formación de focos fibroblásticos, la característica histológica distintiva del patrón de neumonía intersticial usual (NIU) (Sgalla et al., 2018). La progresión clínica de la FPI es casi universalmente continua; a diferencia de otras EPI que pueden estabilizarse o incluso mejorar con tratamiento, la FPI rara vez revierte o se estabiliza de forma duradera, lo que la distingue funcionalmente de otros subtipos con patrón NIU de causa conocida (Wijsenbeek et al., 2022).

## **c. Factores genéticos de susceptibilidad**

Existe evidencia sólida de que tanto variantes genéticas comunes como raras contribuyen al desarrollo de EPI. La neumonía intersticial familiar (NIF) se define como dos o más casos de EPI en familiares de primer o segundo grado, con penetrancia incompleta y herencia típicamente autosómica dominante. La FPI familiar representa entre el 2% y el 4% de todos los casos de FPI, aunque evidencia más reciente sugiere que hasta un quinto del total de casos de FPI podría tener origen familiar (Althobiani et al., 2024).

Los estudios de asociación genómica amplia han identificado múltiples polimorfismos de nucleótido único (SNP) asociados a fibrosis progresiva. Estos varían desde variantes raras con alto riesgo individual hasta polimorfismos comunes con riesgo atribuible modesto. Las vías biológicas afectadas incluyen el mantenimiento de los telómeros, la biogénesis de surfactante, la mitogénesis celular y la defensa del huésped (Wijsenbeek et al., 2022). El polimorfismo más relevante identificado hasta la fecha es la variante promotora de MUC5B (rs35705950), que representa el factor de riesgo genético más potente para FPI esporádica y familiar, y que también se ha asociado a EPI fibrótica en artritis reumatoide y a neumonitis por hipersensibilidad crónica (Spagnolo et al., 2025). La proteína MUC5B, una mucina de las vías aéreas, parece alterar la función del epitelio bronquiolar cuando se sobreexpresa, aunque los mecanismos precisos por los que favorece la fibrosis no se han dilucidado completamente.

El acortamiento de los telómeros representa un mecanismo adicional de susceptibilidad. Los telómeros se acortan con la edad, y en la FPI este proceso se acelera por variantes en genes de mantenimiento telomérico, incluyendo mutaciones en la telomerasa. Los hombres mayores de 65 años exhiben el acortamiento telomérico más pronunciado, lo que correlaciona con el perfil epidemiológico de mayor incidencia en ese grupo (Althobiani et al., 2024). Los genes ubicados en la región MHC que codifican diversas clases de HLA tipo II se asocian específicamente con la neumonitis por hipersensibilidad y la sarcoidosis, mientras que en la artritis reumatoide los determinantes genéticos de la enfermedad reumática de base son independientes de los que predicen el desarrollo de fibrosis pulmonar, siendo estos últimos los mismos alelos de riesgo para FPI (Wijsenbeek et al., 2022).

La causalidad entre envejecimiento y EPI ha sido formalmente evaluada mediante aleatorización mendeliana bidireccional. Luo et al. (2025) demostraron que el envejecimiento facial (como proxy de envejecimiento biológico acelerado) aumenta el riesgo genético de EPI (OR: 2,336; IC 95%: 1,256–4,342), mientras que una mayor longitud telomérica reduce ese riesgo (OR: 0,632; IC 95%: 0,523–0,765). El análisis no encontró causalidad inversa: la EPI no modifica la longitud telomérica ni el fenotipo de envejecimiento. Esta evidencia posiciona el envejecimiento biológico acelerado como un determinante causal de EPI independiente de las exposiciones ambientales, lo que tiene implicancias directas para la identificación de poblaciones en riesgo antes del daño estructural.

#### **d. Factores de riesgo ambientales y ocupacionales**

El tabaquismo es el factor de riesgo modificable mejor establecido para la FPI y la NIF. En un estudio de 111 familias con NIF, el antecedente de tabaquismo fue un factor de riesgo independiente para desarrollar la enfermedad, presente en el 67,3% de los afectados frente al 34,1% en los familiares no afectados (Borie et al., 2019). La exposición al tabaco genera un proceso inflamatorio, destructivo, de remodelación y reparación del epitelio pulmonar que promueve la progresión de la fibrosis. En Chile, datos recientes muestran que aproximadamente el 33% de la población refería consumo de tabaco entre 2016 y 2017, lo que representa una exposición poblacional de magnitud relevante para la carga futura de EPI (Booth-Riebel et al., 2023).

La contaminación atmosférica por partículas finas (PM<sub>2.5</sub>) y dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) también se asocia con mayor incidencia y peores desenlaces en EPI. Un estudio en el norte de Italia demostró que el aumento de la exposición a NO<sub>2</sub> durante la temporada fría se asoció con mayor incidencia de FPI (Althobiani et al., 2024). En pacientes con FPI bajo seguimiento con espirometría semanal, concentraciones medias más altas de NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> se asociaron con menores valores medios de capacidad vital forzada (CVF) durante el período de seguimiento (Althobiani et al., 2024).

Un incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la media de  $\text{PM}_{2.5}$  se asoció con un hazard ratio de mortalidad de 7,93 (IC 95%: 2,93–21,33) en pacientes con FPI (Goobie et al., 2020). Esta magnitud de efecto es sustancialmente mayor que la documentada para otras enfermedades respiratorias crónicas, lo que posiciona la contaminación del aire como un determinante de severidad de primer orden en esta enfermedad.

Las exposiciones ocupacionales constituyen otro determinante con evidencia acumulada. La exposición a polvo de madera, polvo de sílice, asbestos, carbón, metales, aerosoles agrícolas y humos industriales contribuye al desarrollo de distintos subtipos de EPI. Una revisión sistemática estimó que los gases, humos y vapores podrían dar cuenta de hasta el 26% de los casos de FPI (Althobiani et al., 2024). La exposición ocupacional a asbestos, sílice y polvo de carbón se estimó responsable de 125.000 muertes en el año 2010 según el GBD (Althobiani et al., 2024). La silicosis, en particular, ha mostrado un resurgimiento en países con industria de piedra artificial, motivando legislaciones de prohibición en países como Australia. En su conjunto, tabaquismo, contaminación del aire y exposiciones ocupacionales contribuyen colectivamente al 40–50% del riesgo atribuible poblacional de EPI fibrótica (Spagnolo et al., 2025), lo que subraya la relevancia de intervenciones a nivel poblacional y regulatorio para reducir la carga futura de estas enfermedades.

Datos cuantitativos recientes precisan la magnitud relativa de estos factores. El tabaquismo explica el 27% del riesgo atribuible de AVADs por EPI (IC 95%: 23–31%), mientras que la exposición ocupacional a polvos (silicosis, asbestos, metales) da cuenta de hasta el 35% del riesgo atribuible en países de ingresos bajos (Zhao et al., 2025). La interacción entre contaminación por  $\text{PM}_{2.5}$  y el polimorfismo de la interleucina-6 (IL-6) confiere un riesgo sinérgico con OR de 1,42 (IC 95%: 1,25–1,61), aunque este mecanismo ha sido documentado principalmente en poblaciones asiáticas y su relevancia para América Latina no ha sido estudiada (Zhao et al., 2025). El factor demográfico opera con independencia de las exposiciones: por cada año de incremento en la edad promedio de la población, la prevalencia ajustada de EPI aumenta un 6,2%, lo que posiciona el envejecimiento como el determinante más consistente del aumento proyectado de la carga, especialmente en Chile donde el mecanismo causal predominante es el envejecimiento y no el crecimiento poblacional bruto (Maher et al., 2021; Chen y Li, 2024). La prevalencia cruda de EPI puede aumentar de forma sostenida incluso si la tasa estandarizada por edad permanece estable, y las proyecciones de necesidades sanitarias deben incorporar este mecanismo explícitamente.

## DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN CLÍNICA Y ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

El diagnóstico y el tratamiento de las EPI constituyen dos eslabones de una misma cadena en la que cada retraso tiene consecuencias irreversibles. A diferencia de otras enfermedades crónicas donde el tiempo hasta el tratamiento se mide en meses sin consecuencias estructurales mayores, en las EPI fibrosantes la ventana terapéutica es estrecha: la fibrosis avanza de forma continua y el tejido dañado no se recupera. El proceso diagnóstico es complejo porque los síntomas iniciales son inespecíficos, las herramientas de confirmación están concentradas en centros de referencia urbanos y el estándar internacional exige integración multidisciplinaria que en Chile no está garantizada de forma universal. El tratamiento farmacológico disponible no revierte el daño, pero sí reduce de forma demostrada la velocidad de la pérdida funcional, lo que hace que el acceso oportuno a estos fármacos sea, en la práctica, una condición de sobrevivencia.

*Figura 7: Ruta diagnóstica y sus puntos de fractura en Chile*



En Chile, esta cadena se fractura en múltiples puntos: en el diagnóstico tardío, en la ausencia de equipos multidisciplinarios fuera de las grandes ciudades y en la falta de cobertura para los únicos tratamientos con eficacia demostrada.

### a. Cuadro sintomático y retraso diagnóstico

La disnea de esfuerzo es el síntoma cardinal de las EPI. Progresas de forma gradual hacia intolerancia al ejercicio y, en fases avanzadas, hipoxemia en reposo. El modo de inicio varía según el subtipo: la FPI y otras EPI fibrosantes idiopáticas tienen un inicio insidioso que se desarrolla a lo largo de semanas o meses, la EPI asociada a esclerodermia puede establecerse en un período similar aunque con mayor variabilidad, y la neumonía organizada criptogénica o el daño alveolar difuso agudo se presentan de forma subaguda en días a semanas. Entre el 30% y el 50% de los pacientes con FPI refieren tos seca que deteriora la calidad de vida de forma independiente a la disnea. La pérdida de peso no intencional mayor del 5% en cualquier momento del seguimiento se asocia con un riesgo de mortalidad 2,5 veces mayor (Maher, 2024).

Al examen físico, las crepitaciones finas de tipo Velcro en bases pulmonares están presentes en el 93% de los pacientes con FPI y en el 73% de aquellos con EPI no FPI. El acropaquisio digital aparece en el 7-42% de los casos de fibrosis pulmonar (Maher, 2024). Este último hallazgo tiene relevancia semiológica doble: aunque puede orientar a fibrosis pulmonar, también puede indicar una enfermedad subyacente del tejido conectivo, cardiopatía congénita u otras condiciones sistémicas, por lo que su presencia exige una evaluación extrapulmonar dirigida.

El retraso diagnóstico es uno de los problemas más documentados en la trayectoria clínica de estas enfermedades. El 55% de los pacientes con EPI recibió uno o más diagnósticos erróneos antes del diagnóstico correcto, siendo los más frecuentes el asma (13,5%), la neumonía (13,0%) y la bronquitis (12,3%) (Spagnolo et al., 2021). A nivel internacional y en el contexto chileno, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo puede extenderse entre 7 meses y 2 años. Este período tiene consecuencias directas: dado que la fibrosis avanza de forma irreversible, cada mes sin tratamiento implica pérdida estructural que no es recuperable.

En Chile, la ausencia de garantías de atención para estas enfermedades agrava el problema, pues no existen plazos máximos de derivación desde la atención primaria hacia el especialista broncopulmonar (Diagnóstico EPP, 2025). La inespecificidad de los síntomas iniciales explica en parte este retraso: disnea de esfuerzo y tos seca son comunes a múltiples enfermedades respiratorias y cardiovasculares de alta prevalencia en atención primaria. Un signo clínico que puede orientar tempranamente al diagnóstico, las crepitaciones tipo Velcro en la base pulmonar, frecuentemente pasa desapercibido en los controles de salud general, especialmente si el médico no tiene entrenamiento específico en semiología pulmonar de las EPI.

Las EPI, particularmente la fibrosis pulmonar, conllevan un riesgo cardiovascular independiente que el sistema de salud no suele incorporar en el seguimiento de estos pacientes. Un estudio de cohorte poblacional con 68.572 participantes del sistema de atención primaria del Reino Unido (Clarson et al., 2020) demostró que la EPI se asocia con un 85% de aumento en el riesgo de cardiopatía isquémica (HR: 1,85; IC 95%: 1,56–2,18) y un 74% de aumento en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 1,74; IC 95%: 1,44–2,11) después de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular establecidos. La fibrosis pulmonar confiere riesgo independiente adicional sobre los factores clásicos, y el riesgo alcanza su máximo entre los 60 y 69 años, franja etaria que coincide con la mayor prevalencia de la enfermedad en Chile. Este hallazgo sugiere que el seguimiento clínico de pacientes con EPI debería incluir evaluación activa del riesgo cardiovascular, práctica que no está contemplada en ningún protocolo chileno actual.

## **b. Evaluación funcional e imagenológica**

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) del tórax es la herramienta central del diagnóstico, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 71% para la subtipificación de las EPI. La radiografía de tórax tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad del 93% comparada con la TCAR (Maher, 2024), lo que la posiciona como una herramienta de tamizaje, no de confirmación. En la FPI, el patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en TCAR, caracterizado por opacidades reticulares subpleurales con panalización y bronquiectasias por tracción en bases, es suficiente para el diagnóstico cuando es típico y la evaluación multidisciplinar lo confirma, sin requerir histología en esos casos (Raghu et al., 2022).

Las pruebas de función pulmonar son fundamentales tanto para la evaluación inicial como para el seguimiento longitudinal. La espirometría típicamente muestra un patrón restrictivo con reducción de la capacidad vital forzada (CVF) y de la capacidad pulmonar total (CPT). La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) está característicamente reducida y puede ser el primer parámetro funcional en deteriorarse, incluso antes de que el patrón restrictivo sea evidente en la espirometría (Yoo, 2023). En una cohorte de pacientes evaluados en el Instituto Nacional del Tórax de Santiago, la DLCO corregida promedio presentaba disminución leve al momento del diagnóstico mientras que los valores de CVF y VEF1 se mantenían en rango normal, ilustrando que la DLCO captura compromiso funcional en etapas más tempranas que la espirometría convencional (Lolas et al., 2023). La prueba de caminata de seis minutos proporciona información sobre la capacidad funcional, cuantifica la desaturación de oxígeno con el ejercicio y tiene valor pronóstico independiente (Yoo, 2023).

Una herramienta emergente de seguimiento es la tomografía computarizada cuantitativa (qCT), que mediante algoritmos computarizados extrae métricas objetivas de extensión y progresión de la fibrosis independientemente de la evaluación visual. Una revisión sistemática de 185 estudios demostró que los biomarcadores de qCT predicen progresión y mortalidad con valor independiente respecto al GAP index y a los parámetros funcionales convencionales, y que su correlación con cambios en CVF, DLCO y distancia caminada es robusta en cohortes retrospectivas y prospectivas (Dixon et al., 2025). La integración del qCT en la práctica clínica rutinaria aún enfrenta barreras de estandarización y gobernanza de datos, pero representa una vía técnicamente viable para reducir la dependencia de radiólogos especializados presenciales en sistemas con distribución geográfica desigual, como el chileno.

### **c. Biopsia pulmonar y evaluación multidisciplinar**

Para los pacientes en quienes la TCAR no muestra un patrón diagnóstico típico, la biopsia pulmonar puede ser necesaria. Las guías ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 recomiendan la biopsia pulmonar quirúrgica como estándar de referencia, aunque reconocen la criobiopsia pulmonar transbronquial como alternativa aceptable en centros con experiencia adecuada (Raghu et al., 2022). En la práctica, menos del 10% de los pacientes con EPI se somete a biopsia pulmonar, lo que refleja tanto el perfil de riesgo de los pacientes (edad avanzada, función pulmonar comprometida) como la capacidad diagnóstica de la TCAR cuando el patrón es característico.

La experiencia chilena con biopsia quirúrgica es ilustrativa de este balance entre rendimiento diagnóstico y riesgo. En una cohorte de 38 pacientes intervenidos en el Hospital San Juan de Dios entre 2010 y 2020, el 89,5% fue abordado por videotoracoscopia (VTC), sin conversiones a toracotomía. Las complicaciones más frecuentes descritas en la literatura son la fuga aérea persistente (4%) y las exacerbaciones agudas (2,9%), con una mortalidad a 30 días que oscila entre 1,5% y 7,1% concentrada en pacientes de mayor edad, con función pulmonar comprometida y sometidos a cirugía de urgencia (Valenzuela et al., 2023). La mortalidad en cirugía electiva es de 1,9%, frente al 20,2% en cirugía de urgencia, lo que subraya que la indicación debe ser planificada en el contexto del comité multidisciplinar y no diferida hasta la descompensación del paciente.

La criobiopsia transbronquial reduce la invasividad del procedimiento al congelar el tejido antes de la toma de muestra. En la serie de 69 pacientes revisada por Maher (2024), permitió alcanzar un diagnóstico con alta confianza en el 60% de los casos, frente al 73% con biopsia quirúrgica. Sus complicaciones más frecuentes son hemorragia (30%) y neumotórax (8%), manejables en centros con experiencia. Sin embargo, la concordancia entre criobiopsia secuencial y biopsia quirúrgica sigue siendo subóptima en algunas series, y su disponibilidad en la red pública chilena es muy limitada (Valenzuela et al., 2023).

El abordaje diagnóstico recomendado internacionalmente es la discusión multidisciplinar (MDT), que integra información clínica, radiológica e histológica con la participación de neumólogos, radiólogos, patólogos y, cuando corresponde, reumatólogos (Maher, 2024). Este modelo ha demostrado mejorar la precisión diagnóstica y la concordancia entre observadores frente a evaluaciones individuales aisladas, y representa el estándar de oro diagnóstico según las guías vigentes. En Chile, la práctica de la MDT está circunscrita a los grandes centros de referencia de Santiago, Concepción y Valparaíso, dejando a las regiones extremas sin acceso a esta validación experta y perpetuando las inequidades geográficas en el diagnóstico (Diagnóstico EPP, 2025). Para un paciente en una provincia sin especialista broncopulmonar ni equipo multidisciplinar, el diagnóstico correcto depende de la voluntad de derivación y de la disponibilidad de cupos en los centros de referencia, condiciones que en ausencia de garantías explícitas son aleatorias e inequitativas.

#### **d. Terapias antifibróticas: nintedanib y pirfenidona**

Los antifibróticos representan el avance terapéutico más relevante en el manejo de las EPI fibrosantes en las últimas dos décadas. Nintedanib y pirfenidona son los dos únicos fármacos con aprobación regulatoria para la FPI y constituyen el estándar de tratamiento farmacológico en esta enfermedad. Ninguno revierte el daño establecido ni mejora la función pulmonar, pero ambos reducen de forma consistente la tasa de declive de la CVF en aproximadamente un 50%, con impacto demostrado sobre la progresión y la mortalidad (Richeldi et al., 2018).

El nintedanib es un inhibidor intracelular de tirosinquinazas que bloquea múltiples vías implicadas en la fibrogénesis, incluyendo los receptores de PDGF, VEGF y FGF. En los ensayos INPULSIS-1 e INPULSIS-2, redujo la caída anual de la CVF entre un 44% y un 57% frente a placebo (Maher, 2024; Wijsenbeek et al., 2022). Su eficacia se ha extendido más allá de la FPI: el ensayo INBUILD demostró que en pacientes con fibrosis pulmonar progresiva (FPP) de etiología no FPI, el nintedanib redujo el declive anual de CVF en 107 mL respecto a placebo, con mayor efecto en pacientes con patrón radiológico NIU (128 mL/año) que en aquellos sin ese patrón (75,3 mL/año) (Raghu et al., 2022). En esclerosis sistémica con EPI, también se identificó un efecto positivo sobre el declive de CVF. Su principal efecto adverso son los síntomas gastrointestinales, particularmente diarrea, que llevó a reducción permanente de dosis en una proporción considerable de pacientes del INBUILD (Raghu et al., 2022). En Chile, el costo mensual del nintedanib en farmacia nacional supera en millón y medio de pesos, lo que lo hace prácticamente inaccesible sin cobertura estatal; algunos pacientes recurren a importación informal como única alternativa viable (Fundación Aire, 2025).

La pirfenidona tiene propiedades antifibróticas, antiinflamatorias y antioxidantes. En el estudio ASCEND, redujo la pérdida de CVF a lo largo de 52 semanas de -235 mL frente a -428 mL con placebo, equivalente a una reducción cercana al 45% en la tasa de declive. También se asoció a menor mortalidad a 72 semanas (HR: 0,52; IC 95%: 0,31-0,87) y ha mostrado beneficios en fibrosis pulmonar progresiva no FPI (Maher, 2024). Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, anorexia) y fotosensibilidad cutánea. La toxicidad hepática, observada en hasta el 7% de los participantes en los estudios de registro de ambos fármacos, exige monitoreo periódico de enzimas hepáticas (Wijsenbeek et al., 2022).

No existe evidencia que establezca superioridad de uno sobre el otro, por lo que la elección depende del perfil de efectos adversos, las comorbilidades del paciente, las interacciones farmacológicas y las preferencias informadas. El cambio de un antifibrótico al otro es una estrategia válida ante intolerancia o falta de respuesta, práctica documentada también en la experiencia clínica chilena (Fundación Aire, 2025). La combinación de ambos fármacos no está recomendada, pues incrementa la toxicidad sin demostrar beneficio adicional sobre la progresión (Trawinska et al., 2016).

En el contexto de la FPP de etiología no FPI, las guías ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 establecen una distinción relevante entre ambos fármacos. Para nintedanib existe una recomendación condicional de uso en pacientes con FPP que han fracasado al tratamiento estándar de la EPI subyacente, basada en los resultados del ensayo INBUILD. Para pirfenidona, en cambio, el comité emitió únicamente una recomendación de investigación adicional, sin recomendar su uso rutinario en FPP no FPI, dado que los dos ensayos disponibles (RELIEF y el ensayo de uILD) sumaron 380 pacientes en total, uno fue interrumpido prematuramente por reclutamiento lento, y la calidad de la evidencia fue calificada como muy baja (Raghu et al., 2022). Esta distinción tiene implicancias para el diseño de una eventual política de cobertura farmacológica en Chile: la base de evidencia es más sólida para nintedanib que para pirfenidona cuando el diagnóstico es FPP de origen no FPI.

Una revisión sistemática y meta-análisis de 13 ensayos aleatorizados (Finnerty et al., 2021) que agrupó nintedanib y pirfenidona como terapia antifibrótica confirmó que el efecto sobre el declive de la CVF es comparable entre ambos fármacos en EPI progresiva (diferencia estandarizada:  $-0,305$  en FPI versus  $-0,307$  en no FPI;  $p=0,979$ ). Al agrupar FPI y no FPI, el riesgo de mortalidad se redujo con una razón de riesgo de 0,71 en favor de la terapia antifibrótica ( $p=0,008$ ), aunque el análisis restringido a no FPI no alcanzó significación estadística en mortalidad de forma independiente. Este hallazgo refuerza la hipótesis de una patogenia común y sustenta el argumento de que la cobertura no debería limitarse a FPI cuando el fenotipo es fibrosante progresivo.

#### **e. Tratamiento de la EPI asociada a enfermedades del tejido conectivo**

En la EPI asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC-EPI), el enfoque terapéutico difiere del utilizado en la FPI porque la fisiopatología subyacente es predominantemente inflamatoria e inmunomediada, no fibrogénica primaria. El tratamiento base es inmunosupresor, con el micofenolato mofetilo (MMF) como fármaco de primera línea en la mayoría de los subtipos. El ensayo SLS II demostró eficacia comparable entre MMF y ciclofosfamida con un perfil de efectos adversos más favorable para el MMF, lo que consolidó su posición como primera opción en la práctica clínica.

Las guías ERS/EULAR 2026 (Antoniou et al., 2026) incorporan recomendaciones diferenciadas según el subtipo de enfermedad reumática de base. En esclerosis sistémica, el tocilizumab ha mostrado beneficio en la preservación de la función pulmonar en pacientes con enfermedad temprana y marcadores inflamatorios elevados, y las guías recomiendan su uso en subgrupos seleccionados. El rituximab y la ciclofosfamida se mantienen como alternativas ante mayor extensión de la fibrosis o respuesta inadecuada al MMF. En miopatías inflamatorias, el manejo combina corticosteroides con inmunosupresores (tacrolimus, azatioprina o ciclofosfamida), con elección según el perfil serológico y la gravedad del compromiso pulmonar. El ensayo RECITAL mostró que el rituximab es comparable a la ciclofosfamida en este contexto, con posibles ventajas en ciertos subgrupos.

En pacientes con ETC-EPI que desarrollan un fenotipo fibrosante progresivo a pesar del tratamiento inmunosupresor óptimo, la combinación de nintedanib con MMF es una estrategia emergente con evidencia creciente. Este escenario es clínicamente relevante porque aproximadamente el 15-40% de los pacientes con ETC-EPI progresará de forma independiente al tratamiento de base (Wijsenbeek et al., 2022), haciendo insuficiente el manejo exclusivamente inmunosupresor. En contextos de enfermedad refractaria, los tratamientos biológicos representan una alternativa, aunque su disponibilidad en América Latina está limitada por el costo y la ausencia de cobertura pública en la mayoría de los países de la región, incluido Chile.

Las exacerbaciones agudas de las EPI (AE-ILD) constituyen un evento de alta mortalidad que puede complicar cualquier subtipo fibrosante, incluyendo la FPI. La revisión sistemática de Srivali et al. (2025), que analizó nueve estudios con 18.509 pacientes, identificó patrones de respuesta diferenciados según subtipo. En pacientes con EPI no FPI, los corticosteroides a dosis altas (más de 1 mg/kg de prednisolona) se asociaron con mayor supervivencia (HR ajustado: 0,221; IC 95%: 0,102-0,480) y menor mortalidad a 90 días. El inicio precoz del descenso de dosis se asoció con menor mortalidad hospitalaria (HR ajustado: 0,37; IC 95%: 0,14-0,99). En pacientes con FPI, en cambio, los resultados fueron inconsistentes: un estudio documentó mayor mortalidad con dosis altas (OR: 1,075) y otro no encontró diferencia significativa entre esquemas de pulso y no pulso. Esta distinción clínica es relevante para el diseño de protocolos de manejo de urgencia en Chile, donde las AE-ILD ocurren fuera de los centros de referencia sin protocolos estandarizados.

## LA RUTA DEL PACIENTE EN CHILE: UNA CADENA CON MÚLTIPLES PUNTOS DE FRACTURA

El recorrido clínico de una persona con EPI en Chile no es una trayectoria lineal desde el síntoma hasta el diagnóstico y el tratamiento. Es una cadena de etapas donde cada eslabón puede romperse, y donde la probabilidad de que eso ocurra depende más de la región de residencia y la capacidad de pago que de la evolución biológica de la enfermedad. Lo que la literatura clínica describe como proceso diagnóstico, en el sistema chileno es con frecuencia una negociación prolongada, geográficamente inequitativa y sin garantías formales en ningún punto.

Esta sección articula ese recorrido como secuencia causal: cada fractura no es un problema aislado, sino el antecedente directo de la fractura siguiente.

### a. El primer contacto: atención primaria y la confusión diagnóstica

La enfermedad comienza, para la mayoría de los pacientes, con síntomas que no sugieren ninguna enfermedad en particular. La disnea de esfuerzo progresiva y la tos seca crónica son los síntomas cardinales de las EPI, pero también son los síntomas más frecuentes en la consulta respiratoria general. En atención primaria, el médico que enfrenta a un paciente de 65 años con disnea y tos piensa primero en EPOC, asma o insuficiencia cardíaca, porque esas enfermedades son más prevalentes y familiares. No piensa en fibrosis pulmonar, porque no existe ningún protocolo que le indique cuándo hacerlo.

Como se documentó en la sección 6a, más de la mitad de los pacientes con EPI recibe al menos un diagnóstico erróneo antes del correcto. Cada diagnóstico incorrecto no es solo un error clínico: es un período en que la fibrosis avanza sin intervención. Las crepitaciones tipo Velcro en bases pulmonares, signo orientador presente en la mayoría de los pacientes con FPI, pasan desapercibidas porque el médico de atención primaria no tiene un algoritmo que las vincule con derivación a broncopulmonar.

Además, al no existir garantías explícitas para estas patologías, no hay plazos máximos de derivación. El tiempo en lista de espera para acceder a un especialista broncopulmonar puede extenderse un año o más fuera de la Región Metropolitana, según el testimonio recogido en el diálogo de pacientes de julio de 2025. Una participante de la Región de Los Lagos describió su experiencia así: en Puerto Montt el DLCO directamente no se realiza, debió trasladarse a Valdivia para hacerlo, y una vez allí obtuvo hora con el especialista solo porque el médico visitaba la ciudad una vez al mes y ya tenía los cupos tomados (Castillo et al. 2022).

### b. La confirmación diagnóstica: tecnología concentrada en tres ciudades

Cuando el paciente llega al especialista, el siguiente paso es la TCAR de tórax, herramienta central del diagnóstico con una sensibilidad del 91% para la subtipificación de EPI. El equipo en sí está relativamente disponible en hospitales de mediana y gran complejidad. El problema no es el equipo: es la interpretación. Los radiólogos con formación específica en patrones intersticiales están concentrados en Santiago, Concepción y Valparaíso. Una TCAR realizada en un hospital regional y leída por un radiólogo sin esa especialización puede no distinguir un patrón NIU típico de otras enfermedades intersticiales, lo que lleva a derivaciones adicionales, demoras en el diagnóstico o tratamientos incorrectos.

La DLCO es el parámetro funcional que se deteriora primero en las EPI, incluso antes de que el patrón restrictivo sea evidente en la espirometría. Detectarla a tiempo orienta el diagnóstico y define el seguimiento. Sin embargo, su disponibilidad al sur de Concepción es extremadamente limitada y su costo varía de forma desproporcionada entre zonas, como se documenta con mayor detalle en la sección 9f.

El estándar de diagnóstico internacional es la discusión multidisciplinaria (MDT), que integra clínica, radiología e histología con participación de neumólogos, radiólogos, patólogos y reumatólogos. En Chile, la práctica de la MDT existe solo en Santiago, Concepción y Valparaíso. Para el resto del país, la validación experta depende de la voluntad de derivación y de la disponibilidad de cupos en los centros de referencia, condiciones que sin garantías explícitas son aleatorias. Un paciente en La Araucanía, región con la tasa de mortalidad por EPI más alta del país según los datos subnacionales, no tiene acceso estructural a ninguno de los tres nodos donde ese estándar se practica.

Cuando la TCAR no es concluyente, puede requerirse biopsia pulmonar. La quirúrgica tiene una mortalidad de 1,9% en cirugía electiva y de 20,2% en urgencia, lo que subraya que la indicación debe hacerse en comité, no por descompensación tardía. La criobiopsia transbronquial, menos invasiva, tiene disponibilidad muy limitada en la red pública. Ambos procedimientos requieren infraestructura y equipos especializados que no están disponibles regionalmente. En el Hospital San Juan de Dios, que cubre una población asignada de 700.000 habitantes, se realizaron 38 biopsias diagnósticas en diez años: eso es menos de cuatro por año. El resultado clínico fue bueno precisamente porque la indicación se hizo en comité. Sin comité, ese rendimiento no se replica.

### **c. El abismo terapéutico: cuando el diagnóstico llega, pero el tratamiento no**

Confirmar el diagnóstico no resuelve el problema. Abre el siguiente: el acceso al tratamiento. Nintedanib y pirfenidona son los únicos fármacos con aprobación regulatoria para FPI y con indicación creciente en FPP. Ninguno está en el GES ni en la Ley Ricarte Soto. El acceso en el sistema público depende de los comités de farmacia de cada hospital, cuyas decisiones no tienen criterios estandarizados ni plazos definidos. El mismo diagnóstico puede recibir respuestas radicalmente distintas según el establecimiento.

Lo que el sistema no provee, los pacientes lo resuelven solos, de la forma que pueden. Algunos acceden a los fármacos mediante importación informal, a través de redes de contacto dentro de la comunidad de afectados, a un tercio del precio de farmacia, pero sin garantías de calidad, trazabilidad ni seguimiento clínico. En el diálogo de pacientes de julio de 2025 esto apareció como práctica documentada y extendida, no como excepción. Un participante que contaba con seguro catastrófico señaló que el Rituximab y el Nintedanib importado le eran reembolsados al 100%, y reconoció que esa circunstancia era una condición de suerte, no de derecho. Otro mencionó que solo accedió a medicamentos financiados por el Estado cuando su pensión disminuyó lo suficiente para calificar para el programa. La elegibilidad para el tratamiento dependía de haber empobrecido.

### **d. La vida con la enfermedad: lo que las estadísticas no capturan**

El impacto de las EPI no se mide exclusivamente en función pulmonar ni en mortalidad. La disnea progresiva es un síntoma invisible pero omnipresente que transforma la vida cotidiana mucho antes de que la enfermedad sea terminal. Caminar, ducharse y hablar se vuelven extenuantes a medida que la enfermedad avanza. Eso lleva al aislamiento social antes de que la dependencia de oxígeno sea total.

El abandono laboral fue universal entre los participantes del diálogo de julio de 2025. Todos habían dejado de trabajar, por indicación médica o jubilación anticipada. Para los pacientes activos al momento del diagnóstico, eso significa una caída abrupta de ingresos que coincide con el inicio de gastos extraordinarios. Para los que ya estaban pensionados, significa que su pensión, ya insuficiente, ahora debe financiar también traslados, exámenes no cubiertos y medicamentos cuyo costo puede equivaler a varios salarios mínimos.

La carga recae sobre la familia, y dentro de la familia, mayoritariamente sobre las mujeres. El cuidador informal, generalmente cónyuge o hija, asume responsabilidades de asistencia que pueden implicar la reducción o abandono de su propia actividad laboral. No existe reconocimiento institucional de ese trabajo ni soporte formal para el cuidador. Un participante del diálogo describió cómo su padre, activo hasta el diagnóstico, pasó a estar en casa todo el día, y cómo eso reorganizó la vida familiar completa sin que nadie del sistema de salud se preguntara cómo estaba el resto de la familia.

El impacto psicológico es sistemáticamente subatendido. La literatura estima tasas de ansiedad y depresión de entre 25% y 50% en pacientes con FPI. En el diálogo de julio de 2025, solo uno de seis participantes reportó haber recibido apoyo psicológico continuo desde el diagnóstico. El resto había procesado la enfermedad, la progresión y el pronóstico sin acompañamiento formal. No porque el apoyo no fuera necesario, sino porque el sistema no lo contempla como parte del tratamiento.

Un estudio multicéntrico de seis países latinoamericanos, incluido Chile, que evaluó 75 pacientes con FPI mediante el cuestionario SGRQ-I y la escala HADS, encontró ansiedad en el 28% y depresión en el 35% de los participantes; solo el 16% estaba recibiendo tratamiento psicológico y únicamente el 7% tenía diagnóstico formal de trastorno depresivo mayor, lo que confirma que la brecha de atención psicológica documentada en Chile es consistente con el patrón regional (Aguilar-Durán et al., 2025).

#### **e. La geografía como determinante de la trayectoria**

Todo lo descrito anteriormente es más grave fuera de la Región Metropolitana, y esa diferencia no es marginal. La razón de tasas de AVISA entre la provincia con mayor y menor carga aumentó de 3:1 en 1998 a más de 5:1 en 2025, con proyección de 6:1 en 2035. La Araucanía, Ñuble y Los Ríos concentran las tasas de mortalidad subnacional más altas del país. Ninguna de esas regiones tiene acceso estructural a MDT, a DLCO en la red pública ni a especialistas broncopulmonares en número suficiente.

Un paciente en esas regiones que sospecha una EPI enfrenta, en secuencia: un médico de APS sin protocolo de sospecha, una lista de espera para especialista que puede superar un año, un traslado de cientos de kilómetros para hacer la DLCO, otro traslado para la TCAR especializada, y eventualmente una derivación a Santiago o Concepción para el MDT. Si el diagnóstico se confirma, vuelve a su región sin acceso local al tratamiento farmacológico y sin kinesiólogos con formación en rehabilitación pulmonar. La cadena entera depende de que el paciente tenga recursos para trasladarse, tiempo para esperar y familia para acompañarlo. Quienes no tienen alguna de esas condiciones, simplemente no recorren la cadena completa.

Esa es la brecha que los datos provinciales cuantifican y que los testimonios de los pacientes ilustran. No es una brecha de conocimiento médico ni de disponibilidad de tratamientos eficaces. Es una brecha de diseño sistémico: el sistema no tiene garantías explícitas en ninguna etapa de la ruta del paciente con EPI, y en ausencia de garantías, la geografía y el ingreso determinan el acceso.

## MARCO NORMATIVO INTERNACIONAL: OMS Y RESOLUCIÓN WHA78.5

### a. Resolución WHA78.5 y su contexto

El 27 de mayo de 2025, durante la 78.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud, los Estados Miembros de la Organización Mundial de la Salud, incluido Chile, adoptaron la resolución WHA78.5, titulada "Promoción y priorización de un enfoque integrado de salud pulmonar" (OMS, 2025). Este documento no es una declaración de intenciones: es un mandato operacional que exige respuestas concretas de los gobiernos en materia de política pública pulmonar.

El proceso que condujo a su adopción refleja un consenso global sobre la magnitud del problema. La resolución fue propuesta originalmente por el Consejo Ejecutivo de la OMS en su 156.<sup>a</sup> sesión, en febrero de 2025, por iniciativa de 14 países (Bangladesh, Brunei Darussalam, China, Egipto, Ghana, Guatemala, Japón, Kuwait, Malasia, Palestina, Qatar, Rumania, Tailandia y Vanuatu), y fue adoptada por la Asamblea en mayo de ese año. Su punto de partida reconoce que en 2021 las enfermedades pulmonares comunicables y no comunicables, incluyendo la fibrosis pulmonar, causaron más de 18 millones de muertes a nivel global, posicionándolas entre las principales causas de mortalidad mundial (OMS, 2025).

La resolución reconoce explícitamente que la salud pulmonar ha sido históricamente relegada frente a otras enfermedades no transmisibles, pese a que patologías como las EPI fibrosantes se asocian a mortalidad prematura y a una carga de enfermedad comparable, e incluso superior, a la de diversos tipos de cáncer. Del mismo modo, la resolución establece que las enfermedades pulmonares y otras enfermedades no transmisibles comparten factores de riesgo comunes, lo que requiere un enfoque preventivo de carácter integrado, evitando su fragmentación por patología. La contaminación del aire, tanto interior como exterior, cuya causa es predominantemente socioeconómica, es identificada como uno de los principales factores de riesgo de enfermedades pulmonares, con impacto desproporcionado en países en desarrollo (OMS, 2025). Las exposiciones ocupacionales son reconocidas de forma explícita como contribuyentes a la carga tanto de enfermedades respiratorias infecciosas como crónicas.

La resolución insta a los Estados Miembros a actuar en seis ejes operacionales. El primero es desarrollar una política nacional integrada de salud pulmonar, con colaboración multisectorial que involucre salud, medio ambiente, trabajo, educación y finanzas. El segundo es incorporar un enfoque integrado de salud pulmonar en la atención primaria, con rutas de derivación efectivas hacia niveles secundario y terciario. El tercero es fortalecer la conciencia sobre los impactos de la contaminación del aire y mejorar los estándares nacionales de calidad del aire. El cuarto es crear y hacer cumplir regulaciones que protejan a los trabajadores de los factores de riesgo ocupacionales. El quinto es fortalecer programas integrales de salud pulmonar, incluyendo actualización de guías clínicas y mecanismos de información para la toma de decisiones. El sexto, con implicación directa para Chile, es mejorar el acceso, la asequibilidad y la disponibilidad de medicamentos, vacunas y tecnologías sanitarias seguras y efectivas para enfermedades pulmonares no transmisibles, entre ellas explícitamente la fibrosis pulmonar (OMS, 2025).

Cada uno de estos ejes tiene correlato directo con las brechas documentadas en el sistema de salud chileno para las EPI. La ausencia de una política integrada, la concentración del diagnóstico en grandes centros urbanos, la falta de regulación laboral que prevenga exposiciones fibrogénicas y la exclusión de los antifibróticos de los mecanismos de cobertura estatal son, en conjunto, una respuesta incompleta a lo que la resolución demanda.

## **b. Mandato para los sistemas de información y registros nacionales**

Uno de los mandatos más directamente aplicables a la realidad chilena es el que refiere a los sistemas de información. La resolución insta a los Estados a actualizar o desarrollar mecanismos de información basados en evidencia para la toma de decisiones, el monitoreo y la evaluación de programas (OMS, 2025). Sin datos epidemiológicos robustos y actualizados es imposible diseñar intervenciones eficientes ni asignar presupuestos adecuados. Este mandato interpela directamente a Chile, donde la ausencia de un registro nacional de pacientes con EPI ha obligado históricamente a trabajar con estimaciones derivadas de prevalencias internacionales, sin ajuste por el perfil local de exposiciones ambientales, laborales ni por la distribución de enfermedades autoinmunes en la población (Epsilon Research, 2025). Los nuevos modelos de carga de enfermedad desarrollados para Chile estiman cerca de 26.000 personas viviendo con FPI o fibrosis pulmonar progresiva en 2025, cifra que supera el techo de las estimaciones previas y que subraya la urgencia de contar con un registro formal que permita dimensionar con precisión el impacto presupuestario de cualquier política pública.

## **c. Marco GARD y Clasificación CIE-10**

La Alianza Global contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas (GARD, por sus siglas en inglés) fue creada por la OMS en 2006 como una alianza voluntaria de organizaciones nacionales e internacionales orientada a reducir la carga global de las enfermedades respiratorias crónicas. Aunque su foco inicial estuvo en el asma, la EPOC y las rinitis alérgicas, su marco conceptual es relevante para las EPI porque subraya la necesidad de integrar la vigilancia epidemiológica, la prevención de factores de riesgo y el acceso al tratamiento dentro de sistemas de salud nacionales articulados. La resolución WHA78.5 de 2025 puede entenderse como una ampliación y actualización del espíritu de esta alianza, extendiendo el mandato de atención integrada a las enfermedades fibrosantes progresivas.

Desde el punto de vista de los sistemas de clasificación, las EPI se codifican en la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10), bajo el grupo J84, "Otras enfermedades pulmonares intersticiales". Este grupo se desagrega en subcódigos que tienen consecuencias directas para el registro estadístico y la vigilancia epidemiológica. El subcódigo J841 agrupa las enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis, incluyendo la FPI, y concentra la mayor parte de la mortalidad atribuible al grupo. El subcódigo J849, correspondiente a la enfermedad intersticial pulmonar no especificada, ha mostrado el crecimiento más rápido en las estadísticas de mortalidad de la OMS, lo que refleja una brecha en la especificidad del registro y no necesariamente una tendencia epidemiológica real. El subcódigo J848 agrupa otras enfermedades intersticiales especificadas, como la linfangoiomiomatosis y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans.

Para Chile, la calidad de la codificación CIE-10 en los registros del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) determina la capacidad del sistema para monitorear la evolución de la carga de EPI en el tiempo. La alta proporción de casos codificados bajo J849 (no especificada) en lugar de subcódigos más precisos como J841 sugiere que una fracción de la mortalidad por EPI fibrosante queda registrada sin especificidad suficiente, lo que subestima la carga atribuible a las formas de mayor letalidad y dificulta la priorización presupuestaria basada en evidencia.

## SITUACIÓN EN LATINOAMÉRICA Y CHILE

### a. Epidemiología Regional: Contexto y Limitaciones

La epidemiología de las EPI en Latinoamérica ha sido menos estudiada que en regiones de altos ingresos. Spagnolo et al. (2025) señalan explícitamente que el conocimiento epidemiológico sobre EPI en América del Sur permanece en gran medida ausente de la literatura internacional, haciendo que las estimaciones del GBD para la región se enfoquen en modelos estadísticos y no en datos primarios robustos.

Un análisis de tendencias en incidencia, prevalencia y mortalidad de EPI en América Latina entre 1990 y 2019 reveló un aumento sostenido en la carga de enfermedad durante ese período (Grullón et al., 2023). América Latina andina registra la mayor tasa estandarizada por edad (ASDR) de EPI a nivel mundial, alcanzando aproximadamente 209,3 casos por cada 100.000 habitantes. Para 2021, los países andinos lideran las tasas de incidencia estandarizada a nivel mundial, con Perú, Bolivia y Chile en los tres primeros lugares de la subregión (Zhang et al., 2025), patrón consistente con los datos regionales presentados en la sección 4d.

Pese a presentar carga elevada, los países de la región cuentan con escasa disponibilidad de datos primarios, registros clínicos o estudios epidemiológicos que permitan planificar una respuesta sanitaria adecuada (Zhang et al., 2025).

### b. Impacto del COVID-19 en las EPI

La pandemia de COVID-19 ha tenido múltiples impactos en el campo de las EPI en Latinoamérica. Pacientes con EPI preexistentes tienen mayor riesgo de enfermedad severa y mortalidad por COVID-19, y la pandemia ha complicado el manejo de estos pacientes vulnerables. La fibrosis pulmonar post-COVID-19 ha emergido como una complicación significativa en algunos pacientes que se recuperan de neumonía severa por SARS-CoV-2, planteando nuevos desafíos diagnósticos y terapéuticos (Cherrez-Ojeda et al., 2022).

### c. Desafíos Diagnósticos y Terapéuticos en la Región

El diagnóstico y manejo de las EPI en Latinoamérica enfrenta múltiples barreras que impactan negativamente en los resultados. Muchos médicos reportan falta de familiaridad con las guías clínicas internacionales, acceso limitado a discusiones multidisciplinarias y dificultades para obtener biopsias pulmonares cuando son necesarias (Cherrez-Ojeda et al., 2018). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de FPI en Latinoamérica es de 9 a 24 meses, significativamente más prolongado que en países de altos ingresos.

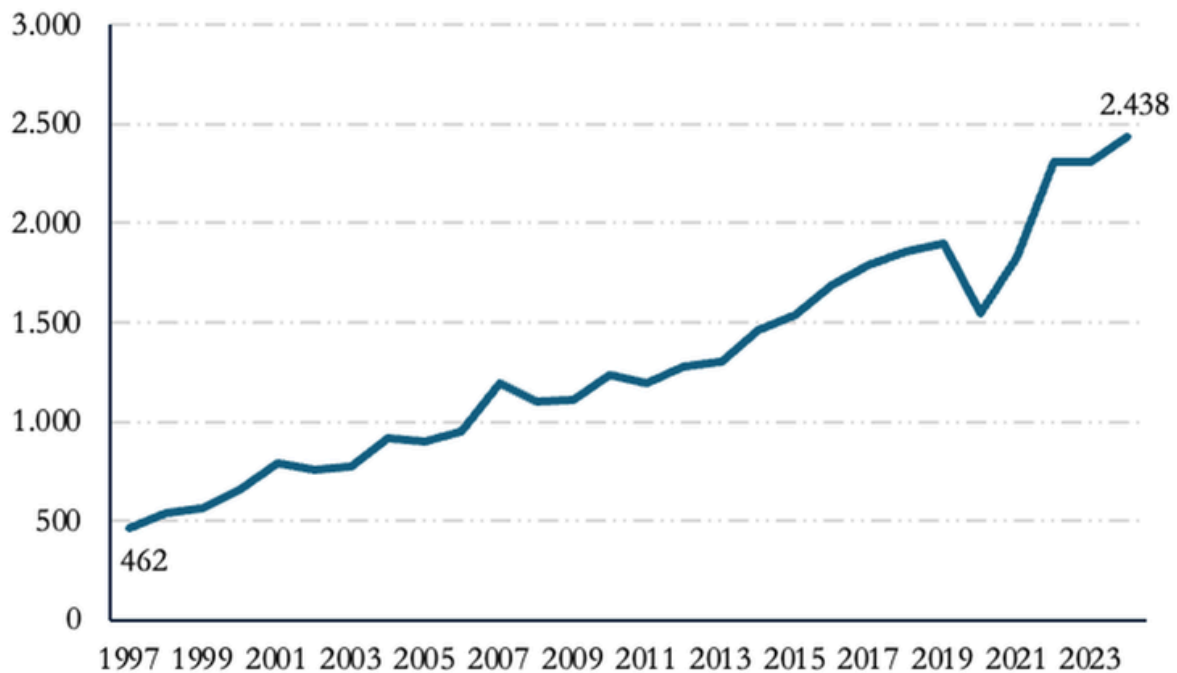
La disponibilidad de TCAR de alta resolución es variable: los centros urbanos grandes generalmente tienen acceso a equipos modernos, pero las áreas rurales y ciudades más pequeñas pueden carecer de esta tecnología. La interpretación especializada es limitada, pudiendo resultar en diagnósticos erróneos o imprecisos. El acceso a biopsias pulmonares también es limitado, ya que la biopsia por videotoracoscopia requiere cirujanos torácicos experimentados y recursos hospitalarios no disponibles universalmente (Cherrez-Ojeda et al., 2018).

Respecto al acceso a terapias antifibróticas, aunque nintedanib y pirfenidona están aprobados en la mayoría de los países de la región, su disponibilidad y cobertura por sistemas de salud públicos es variable (Inzunza et al., 2025). El alto costo de estas terapias (que puede exceder los 30.000 USD anuales) representa una barrera insuperable para muchos pacientes en una región con altos niveles de desigualdad económica (Cherrez-Ojeda et al., 2018).

#### d. Epidemiología en Chile

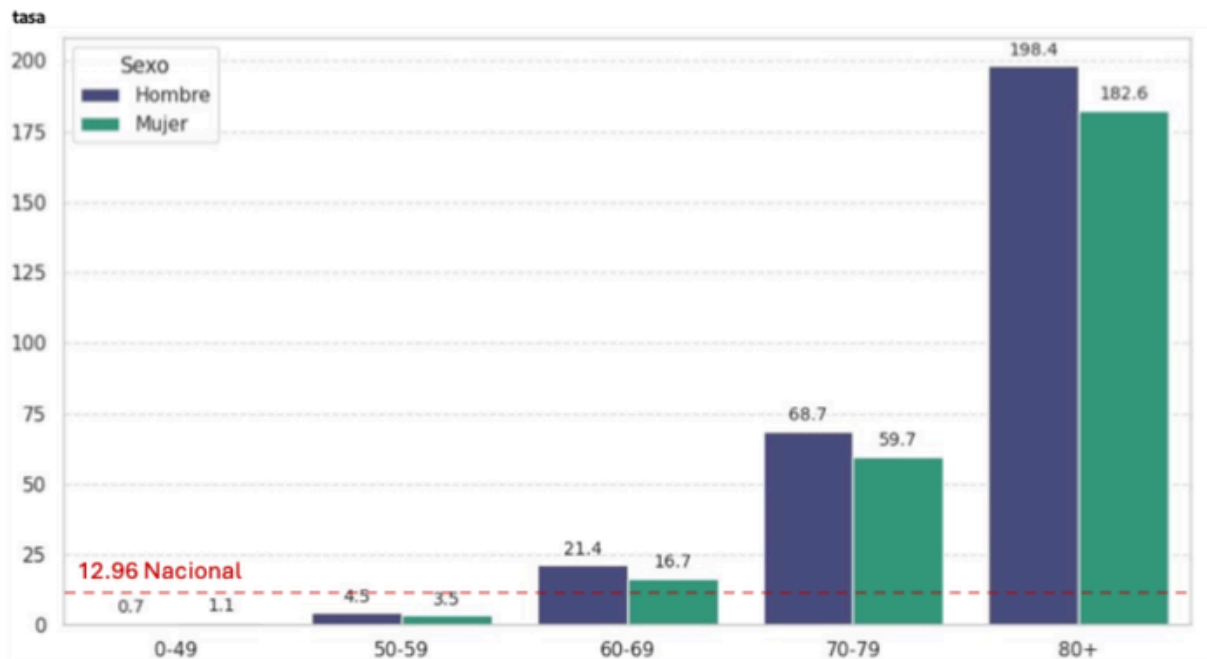
En el contexto chileno, la epidemiología de las EPI ha sido históricamente invisible en las estadísticas sanitarias nacionales. La ausencia de un Registro Nacional de Pacientes ha obligado a trabajar con estimaciones derivadas de extrapolaciones internacionales. La principal fuente de información disponible corresponde a las estadísticas de mortalidad del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud, que registra causas de defunción bajo el código CIE-10 J84.

*Figura 8: Evolución en Chile Mortalidad 1997-2024*



El análisis de carga sanitaria realizado por Epsilon Research (2025), el más reciente y metodológicamente disponible para Chile, modela la evolución de la FPI y la FPP para el período 2000-2035 combinando datos observados desde 1998 con proyecciones epidemiológicas. Los resultados son contundentes: para el año 2025, el modelo estima 26.774 personas viviendo con FPI o FPP en Chile, superando con creces la cifra de 10.000 a 20.000 que había circulado en la literatura local. Se proyectan 4.600 nuevos diagnósticos anuales y 2.770 fallecimientos, con una pérdida de 41.019 AVISA, de los cuales más del 90% corresponde a mortalidad prematura y no a discapacidad. La incidencia y prevalencia se habrían triplicado en las últimas dos décadas, tendencia que el modelo prevé continuará hasta al menos 2035.

Figura 9: Tasa de mortalidad por cada 100k habitantes



Según los registros de mortalidad de la OMS (código J84), Chile se ubica en el tercer lugar entre los países comparados, solo por detrás de Perú y Japón. Bajo la clasificación agregada del GBD, Chile aparece entre los primeros lugares mundiales cuarto en tasa de mortalidad, quinto en prevalencia y cuarto en AVISA asociados. Al analizar exclusivamente la mortalidad por J84, Chile mantiene niveles relativamente altos de mortalidad en comparación internacional, incluso bajo definición epidemiológica más restrictiva.

El análisis de las series históricas de mortalidad por EPI en Chile muestra una tendencia al alza durante las últimas décadas, de menos de 500 muertes a mediados de los 90 a 2.438 muertes en 2024. La subcategoría «otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis» (J84.1) concentra más del 93% de las muertes registradas. Se observa un aumento sostenido de las causas no identificadas (J84.9), pasando del 2,8% al 6,5%. Este patrón es consistente con la evidencia internacional que ha documentado mayor incidencia y mortalidad en hombres, explicado por mayor exposición histórica a factores ocupacionales, mayores tasas de tabaquismo en generaciones previas y posibles diferencias biológicas en la susceptibilidad a la fibrosis.

#### e. Diferencias regionales

A nivel subnacional, un estudio en la Región de Los Ríos (2018-2019) identificó 339 casos con una prevalencia de 84 por 100.000 habitantes, siendo la FPI y las enfermedades del tejido conectivo los subtipos predominantes, y la letalidad global del 18% con mayor concentración de muertes en pacientes con FPI (Orellana et al., 2022). La concentración de casos en las comunas de Futrono y Paillaco sugiere la posible influencia de exposiciones ambientales u ocupacionales específicas, hipótesis que requiere investigación adicional.

Figura 10: Tasa de mortalidad por cada 100k habitantes a nivel regional



#### f. Brechas estructurales en el sistema chileno: evidencia de la literatura nacional

La literatura nacional publicada permite caracterizar con mayor precisión los puntos de fractura en la cadena de atención de las EPI en Chile. Estos no son problemas genéricos de los sistemas de salud de ingresos medios: tienen causas identificadas, distribución documentada y consecuencias cuantificables.

El acceso a la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO), herramienta diagnóstica esencial para la detección temprana del compromiso intersticial, es geográficamente desigual de forma extrema. Un estudio de Booth-Riebel et al. (2023) en Valdivia documentó que la Clínica Alemana de esa ciudad era el único centro con DLCO disponible desde Concepción al sur, y que el 81% de sus pacientes estaban afiliados a FONASA y con variaciones importantes entre zonas. Esta desigualdad en el acceso a un examen de tamizaje básico antecede y determina todo el resto de la trayectoria diagnóstica.

La biopsia quirúrgica, necesaria cuando la TCAR no es concluyente, es igualmente dependiente de centros especializados. El análisis de Valenzuela et al. (2023) en el Hospital San Juan de Dios documentó 38 biopsias diagnósticas en 10 años para una población asignada de 700.000 habitantes, con un rendimiento diagnóstico del 95% y mortalidad a 90 días de 0%. Este resultado, aunque positivo, es atribuible explícitamente a la indicación sistemática en comité multidisciplinar, condición que es estructuralmente irreplicable en hospitales regionales sin equipos especializados. El acceso a la biopsia quirúrgica en Chile, como el acceso a la DLCO y a la TCAR especializada, es un privilegio de los pacientes que viven cerca de centros de referencia o que tienen capacidad de desplazarse y pagar.

El retraso diagnóstico analizado en las secciones 6a y 7a opera con mayor intensidad en Chile que en los sistemas europeos donde ha sido cuantificado, dado que los factores que lo generan (confusión clínica en atención primaria, ausencia de protocolos de derivación, escasez de broncopulmonares en regiones) están presentes de forma más pronunciada en el contexto chileno (Diagnóstico EPP, 2025).

## **g. Carga Económica de las EPI**

La carga de las EPI no se mide únicamente en vidas perdidas o función pulmonar deteriorada. Su impacto económico es sustancial y recae de forma desproporcionada sobre los pacientes, las familias y los sistemas de salud que carecen de mecanismos de cobertura adecuados.

Una revisión sistemática que analizó 25 estudios de costos en EPI encontró que el costo anual directo mediano por paciente asciende a USD 32.834, con un rango que varía entre USD 1.824 en Corea y USD 116.927 en Estados Unidos, diferencia que refleja tanto las estructuras de precios locales como la profundidad de los sistemas de cobertura (Spagnolo et al., 2025). En Australia, el gasto sanitario asociado a la FPI es cuatro veces superior al promedio nacional por paciente, lo que ilustra la intensidad de recursos que estas enfermedades demandan incluso en sistemas con cobertura consolidada.

La composición del gasto directo revela dónde se concentra la presión financiera. Las hospitalizaciones representan el 55% de los costos directos totales, posicionándose como el componente dominante. La atención ambulatoria da cuenta del 22%, mientras que los medicamentos explican entre el 18% y el 61% según el período analizado: la diferencia entre ambos extremos refleja exactamente el efecto de la introducción de los antifibróticos. En Australia, la proporción del gasto atribuida a fármacos pasó del 18% en la era pre-antifibrótica al 61% tras su aprobación. En Alemania, los antifibróticos representan el 49,4% de los costos directos totales (Spagnolo et al., 2025).

Este patrón tiene una implicancia directa para la política pública chilena. En un sistema donde los antifibróticos no tienen cobertura garantizada, el peso recae sobre las hospitalizaciones y los costos de bolsillo, que son la forma más regresiva y clínicamente ineficiente de financiar una enfermedad crónica progresiva. Un paciente que no accede al tratamiento farmacológico en estadio temprano progresa más rápido hacia insuficiencia respiratoria avanzada, lo que genera hospitalizaciones de mayor complejidad y duración, atención de urgencia no planificada y mayor dependencia de oxigenoterapia domiciliaria. La aparente economía de no financiar los antifibróticos se traduce en mayor gasto hospitalario posterior, además de la pérdida irreversible de función pulmonar que ocurre en el intervalo sin tratamiento.

A esto se suma la toxicidad financiera que experimentan las familias chilenas en ausencia de cobertura. El nintedanib un costo que equivale a varios salarios mínimos y que es inasumible para la mayoría de los pacientes del sistema público. La pirfenidona, aunque algo menos costosa, sigue siendo inaccesible sin subsidio. Como se documenta en la sección 7c, la ausencia de cobertura ha generado un mercado informal de importación sin garantías de calidad ni seguimiento clínico, síntoma de un sistema que ha transferido el riesgo financiero y sanitario al paciente.

Los costos indirectos amplían aún más la magnitud del problema. La pérdida de ingresos laborales, tanto del paciente como del cuidador (típicamente un familiar que reduce o abandona su actividad productiva), el ausentismo, la presenteísmo y la pérdida de ganancias futuras por muerte prematura no se contabilizan en las estadísticas hospitalarias, pero representan una transferencia real de carga desde el sistema de salud hacia los hogares. En una enfermedad que afecta predominantemente a adultos entre 60 y 75 años, muchos aún activos o con cónyuge dependiente, este impacto es especialmente agudo.

## **h. Desigualdades socioeconómicas, geográficas y experiencia del paciente**

El análisis de equidad del estudio de Epsilon Research (2025) revela que la desigualdad en la carga de EPI en Chile no es aleatoria ni marginal. La mayor prevalencia de educación insuficiente (menos de 9 años de escolaridad) se asocia con mayor riesgo de AVISA perdidos por FPI y FPP, patrón consistente con la literatura sobre desigualdades en salud: menor nivel educativo implica mayor exposición a factores de riesgo ocupacionales y ambientales, menor acceso a atención de calidad y menor capacidad para navegar un sistema que no tiene protocolos estandarizados para estas enfermedades. La razón de tasas de AVISA entre la provincia con mayor y menor carga aumentó de aproximadamente 3:1 en 1998 a más de 5:1 en 2025, con proyección de 6:1 en 2035. Las desigualdades geográficas no se están cerrando sino profundizando, y lo hacen de forma acelerada. Las provincias con mayor presencia de industrias y urbanización tienden a concentrar tasas más altas, lo que sugiere que la exposición ocupacional opera como un amplificador de la carga en territorios que ya enfrentan otras desventajas estructurales.

Estos gradientes no son abstracciones estadísticas. El diálogo de pacientes de julio de 2025, analizado en la sección 7d, traduce esas brechas en experiencias concretas: abandono laboral universal, sobrecarga de cuidadores sin soporte institucional y atención psicológica prácticamente inexistente (Fundación Aire, 2025). Los pacientes fuera de la Región Metropolitana enfrentan las barreras acumulativas descritas en la sección 7e, cuya distribución coincide con la brecha geográfica que los datos de AVISA documentan a nivel provincial.

La barrera más determinante fue el costo de los medicamentos antifibróticos. El acceso sin cobertura garantizada, analizado en la sección 7c, depende de decisiones discrecionales de comités hospitalarios o de redes informales de importación, y castiga de forma desproporcionada a quienes viven más lejos de los centros donde existe alguna posibilidad de negociar ese acceso.

## DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

### a. Hallazgos principales

El análisis desarrollado en las secciones anteriores permite establecer cinco conclusiones.

La carga de enfermedad supera las estimaciones que el sistema manejaba. Los datos del modelo Epsilon Research (2025), presentados en la sección 9d, sitúan la prevalencia, la incidencia y la mortalidad por FPI y FPP en niveles que triplican las cifras previas y que seguirán creciendo al menos hasta 2035 por efecto del envejecimiento poblacional.

La posición epidemiológica de Chile es anómala en el contexto internacional. Como se documentó en las secciones 4d y 9d, el país ocupa los primeros lugares mundiales en mortalidad, prevalencia y AVISA por EPI, tanto en la clasificación del GBD como en los registros de la OMS. Esta posición no se explica solo por el envejecimiento demográfico: las exposiciones ocupacionales y ambientales identificadas por Zhang et al. (2025) operan como amplificadores cuya contribución específica en Chile no ha sido suficientemente investigada. El crecimiento de las operaciones mineras y la contaminación por PM2.5 son mecanismos que distinguen a la subregión andina del resto de América Latina.

El sistema de salud no responde con la velocidad ni la equidad que la enfermedad exige. El retraso diagnóstico documentado en la sección 6a y las fracturas de la ruta del paciente descritas en la sección 7 configuran un escenario donde el diagnóstico correcto depende de circunstancias contingentes, no de garantías estructurales.

La brecha terapéutica tiene consecuencias directas sobre la mortalidad. La eficacia de nintedanib y pirfenidona está documentada en la sección 6d. Su exclusión de los mecanismos de cobertura garantizada, analizada en la sección 7c, transfiere el riesgo financiero y sanitario al paciente. El resultado es una combinación de acceso discrecional a través de comités de farmacia, programas de asistencia de la industria y redes informales de importación que no constituye una política sino la ausencia de una.

Las desigualdades geográficas y socioeconómicas se están profundizando. El gradiente documentado en la sección 9h muestra que la razón de tasas de AVISA entre provincias pasó de 3:1 a más de 5:1 en dos décadas, con proyección de seguir ampliándose. La experiencia de los pacientes recogida en la sección 7d traduce ese gradiente en barreras acumulativas que se refuerzan mutuamente y que afectan de forma desproporcionada a quienes viven fuera de la Región Metropolitana.

### b. Marco para las recomendaciones

Las cuatro brechas documentadas, de información, diagnóstica, terapéutica y de atención integral, no son independientes entre sí. Son etapas de una misma cadena causal donde cada falla amplifica las siguientes. Un paciente sin diagnóstico oportuno llega más tarde al tratamiento. Un paciente sin tratamiento progresa más rápido hacia insuficiencia respiratoria avanzada. Un paciente en fase avanzada sin soporte paliativo ni rehabilitación demanda más hospitalización de urgencia y de mayor complejidad. El costo de no intervenir en las etapas tempranas se paga, con intereses, en las etapas tardías. Las recomendaciones que siguen respetan esa secuencia causal y están ordenadas según prioridad de implementación, no según facilidad política.

### **c. Prioridad 1: Crear un registro nacional de pacientes con EPI**

Ninguna política pública puede diseñarse, presupuestarse ni evaluarse sin saber a cuántas personas afecta, dónde viven, en qué estadio se encuentran y qué están recibiendo. Chile opera hoy con estimaciones derivadas de extrapolaciones internacionales no ajustadas por el perfil local de exposiciones ni por la distribución de enfermedades autoinmunes en la población. El modelo Epsilon Research (2025) es el mejor disponible, pero sigue siendo un modelo, no un registro.

Un registro nacional de EPI permitiría dimensionar la carga con precisión, identificar brechas de acceso con resolución provincial, calcular el impacto presupuestario de cualquier intervención de cobertura y monitorear la evolución de la enfermedad en el tiempo. La resolución WHA78.5 lo exige explícitamente como mandato de información basada en evidencia. La infraestructura existe: el DEIS ya recoge datos de mortalidad bajo el código J84, y los centros de referencia cuentan con bases de datos clínicas que podrían articularse en una plataforma común. Lo que falta es la decisión y el financiamiento para hacerlo.

El registro debería incluir variables mínimas estandarizadas: subtipo diagnóstico, estadio funcional al momento del diagnóstico, tiempo desde inicio de síntomas hasta diagnóstico confirmado, tratamiento recibido, región de residencia y fuente de financiamiento del tratamiento. Esa información, actualizada anualmente, sería suficiente para fundamentar las decisiones que hoy se toman sin datos.

### **d. Prioridad 2: Protocolizar la derivación desde atención primaria e invertir en capacidad diagnóstica regional**

El retraso diagnóstico no ocurre en los centros de referencia: ocurre antes de llegar a ellos. En la atención primaria, la disnea de esfuerzo y la tos seca se interpretan primero como EPOC, asma o insuficiencia cardíaca, diagnósticos más prevalentes y más familiares para el médico general. Las crepitaciones tipo Velcro en bases pulmonares, signo orientador temprano presente en el 93% de los pacientes con FPI, pasan desapercibidas en controles de salud general. No porque el signo sea sutil, sino porque el médico que lo ausculta no tiene un protocolo que le indique qué hacer con él.

La intervención más costo-efectiva en este punto es también la más simple: un protocolo nacional de sospecha y derivación para EPI en atención primaria, con criterios clínicos explícitos y plazos máximos de atención garantizados. Ese protocolo no requiere nueva infraestructura. Requiere capacitación dirigida a médicos generales y kinesiólogos de APS, y un mecanismo de comunicación funcional entre el nivel primario y los servicios de neumología.

Simultáneamente, la inversión en capacidad diagnóstica regional es una condición necesaria para que la derivación tenga destino. Tres intervenciones son prioritarias. Expandir la disponibilidad de DLCO fuera de Santiago, Concepción y Valparaíso, estableciendo cobertura garantizada para el examen en la red pública. La desigualdad geográfica en el acceso a esta prueba, documentada en la sección 9f, no puede seguir siendo un bien que el sistema distribuye por azar geográfico. Segundo, desarrollar un programa de telerradiología para interpretación especializada de TCAR desde los centros de referencia hacia hospitales regionales, modelo que ya existe para otras especialidades en el sistema público chileno y que puede adaptarse sin inversión mayor en infraestructura. Tercero, establecer al menos un equipo multidisciplinar virtual con cobertura territorial para las macroregiones sin acceso presencial a MDT. La videconferencia clínica ya es práctica estándar en otras especialidades después de la pandemia: no hay razón para que las EPI sean la excepción.

Un elemento adicional para la estrategia de detección precoz es el concepto de anomalía pulmonar intersticial subclínica (ILA, por sus siglas en inglés), definida como hallazgos incidentales en TCAR consistentes con EPI en personas asintomáticas o con síntomas no atribuidos a EPI. La evidencia disponible indica que las ILA se asocian con reducción de volumen pulmonar, limitación funcional y perfiles moleculares similares a los de la EPI clínicamente establecida, y que en poblaciones de riesgo (fumadores, familiares de pacientes con fibrosis pulmonar familiar, personas con enfermedades del tejido conectivo) pueden representar estadios tempranos de la enfermedad (Doyle et al., 2012). Para Chile, donde la exposición a polvo de sílice, metales y contaminación por PM2.5 crea una población en riesgo identificable, un programa de detección de ILA en grupos ocupacionales específicos sería coherente con el mandato de la resolución WHA78.5 y con la evidencia sobre detección temprana.

### **e. Prioridad 3: Incluir las EPI fibrosantes progresivas en un mecanismo de cobertura garantizada**

El argumento contra la cobertura farmacológica suele formularse en términos de costo. Ese argumento es analíticamente incompleto porque ignora el costo de la alternativa. Un paciente con FPI o FPP sin tratamiento antifibrótico progresa hacia insuficiencia respiratoria avanzada con mayor rapidez, lo que genera hospitalizaciones de mayor complejidad, estadías más prolongadas, mayor dependencia de oxigenoterapia domiciliaria y mayor demanda de urgencia no planificada. El sistema termina financiando la enfermedad avanzada, que es la forma más costosa de hacerlo, en lugar de financiar la intervención temprana que ralentiza ese trayecto.

La estimación del costo de cobertura es factible con los datos disponibles. Si se toman como base los 26.774 casos prevalentes proyectados para 2025 y se asume conservadoramente que el 40% correspondería a pacientes elegibles para tratamiento antifibrótico en estadio temprano o moderado, el universo inicial de beneficiarios sería del orden de 10.000 personas. Con un costo mensual negociado que podría situarse muy por debajo del precio de farmacia nacional mediante compra pública centralizada o negociación multilateral a través de la OPS, el impacto fiscal es calculable y comparable con el costo de otras patologías que ya tienen cobertura GES con letalidad menor. La pirfenidona tiene versiones genéricas disponibles en algunos países que podrían reducir el costo unitario de forma sustancial. Esa negociación requiere voluntad política, no nueva infraestructura.

La inclusión debería estructurarse en dos etapas. Una primera etapa en la Ley Ricarte Soto, mecanismo diseñado precisamente para enfermedades de alto costo y baja prevalencia que no encuentran cabida en el GES, cubriría los casos más severos y de mayor costo individual. Una segunda etapa de incorporación al GES, con criterios de elegibilidad basados en estadio funcional y subtipo diagnóstico confirmado por MDT, garantizaría cobertura universal con plazos y estándares de calidad explícitos.

### **f. Prioridad 4: Desarrollar modelos de atención integral desde etapas tempranas**

La rehabilitación pulmonar mejora la capacidad funcional, reduce la disnea y tiene impacto demostrado en calidad de vida en pacientes con EPI, pero en Chile está disponible principalmente en Santiago y en algunos centros de Concepción y Valparaíso. En el resto del país, su acceso depende de la disponibilidad de kinesiólogos con formación específica en rehabilitación pulmonar, que es escasa incluso en ciudades medianas. Modelos de rehabilitación pulmonar basados en el hogar, con supervisión remota, han demostrado eficacia comparable al modelo presencial en contextos de recursos limitados y representan una alternativa realista para el contexto chileno.

La oxigenoterapia domiciliaria, necesaria en estadios avanzados, tiene procesos de provisión que hoy son burocráticamente complejos y geográficamente desiguales. Simplificar esos procesos y garantizar continuidad de suministro fuera de la Región Metropolitana es una intervención de baja complejidad técnica con alto impacto en calidad de vida.

Los cuidados paliativos especializados deberían integrarse desde el momento del diagnóstico, no solo en la fase terminal. La evidencia en FPI indica que la intervención paliativa temprana, orientada al control de la disnea, el manejo de la tos crónica y el apoyo psicológico, mejora la calidad de vida sin acelerar el proceso de morir. La brecha de atención psicológica documentada en la sección 7d, donde la mayoría de los pacientes consultados no había recibido apoyo continuo, resume con precisión el déficit de atención integral que el sistema no está cerrando.

#### **g. Condición transversal: financiamiento y equidad**

Las cuatro prioridades anteriores tienen en común que su implementación requiere financiamiento diferenciado por nivel de ingreso y región. Un registro nacional es inútil si no capta a los pacientes que no llegan a los centros de referencia. Un protocolo de derivación no funciona si no hay especialistas disponibles en el destino. Una cobertura farmacológica no reduce desigualdad si el acceso al diagnóstico que la activa sigue siendo geográficamente aleatorio. La equidad no es un principio adicional que se añade al final de las recomendaciones: es la condición de coherencia interna de todo el sistema de intervención.

El gradiente documentado, razón de 5:1 en AVISA entre la provincia con mayor y menor carga, exige que cualquier política de EPI incluya mecanismos explícitos de discriminación positiva para las regiones con mayor carga y menor capacidad de respuesta. Eso significa financiamiento diferenciado para inversión en capacidad diagnóstica regional, incentivos para la formación y retención de especialistas fuera de Santiago, y monitoreo activo de los indicadores de equidad junto con los indicadores de cobertura.

## CONCLUSIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales progresivas representan un problema de salud pública de envergadura creciente, cuya complejidad clínica y elevada carga socioeconómica las posicionan como una prioridad ineludible para los sistemas sanitarios de la región. El análisis desarrollado en este informe permite extraer conclusiones de carácter tanto descriptivo como normativo, articulando la evidencia científica disponible con las particularidades del contexto chileno y latinoamericano.

Los datos presentados en la sección 9 confirman que la carga de estas enfermedades en Chile supera las estimaciones previas y que las tendencias demográficas anticipan una intensificación sostenida en las próximas décadas, lo que interpela directamente la capacidad de planificación sanitaria a mediano y largo plazo.

Desde una perspectiva terapéutica, la consolidación de las guías clínicas junto con la disponibilidad de terapias antifibróticas, constituye un hito en la reorientación del paradigma de manejo de estas enfermedades, respaldado en el plano normativo por la resolución WHA78.5 de la OMS (2025). Sin embargo, la existencia de marcos normativos actualizados no garantiza su implementación efectiva. Los retrasos diagnósticos de entre 9 y 24 meses, el acceso restringido a herramientas especializadas y la ausencia de registros nacionales sistemáticos configuran un escenario en que una proporción significativa de pacientes no recibe atención conforme a los estándares vigentes, con desenlaces clínicos desfavorables respecto a países de ingresos altos.

A esto se suma una dimensión estructural que no puede soslayarse, las desigualdades socioeconómicas y geográficas amplifican de forma desproporcionada la carga de enfermedad en poblaciones vulnerables, y su abordaje exige intervenciones que trasciendan el ámbito clínico e involucren los determinantes sociales de la salud. En el caso particular de las CTD-ILD, la superposición de fenotipos inflamatorios y fibróticos demanda modelos multidisciplinarios integrados, cuya implementación en el contexto latinoamericano debe contemplar las restricciones de recursos y las especificidades organizacionales de la región.

En síntesis, una respuesta adecuada a la carga que estas enfermedades imponen sobre la población chilena requiere una estrategia integral que combine el fortalecimiento de las capacidades diagnósticas, la ampliación del acceso terapéutico, la reducción activa de las inequidades en salud y la inversión sostenida en investigación e innovación. Sin un compromiso de esta naturaleza, la brecha entre los avances científicos disponibles y la realidad clínica de los pacientes continuará siendo, en sí misma, una expresión de inequidad.

## REFERENCIAS

Aguilar-Duran, H., et al. (2025). Quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis in Latin American countries. *BMC Pulmonary Medicine*, 25(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03506-2>

Antoniou, K. M., et al. (2026). ERS/EULAR guidelines for the management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02533-2024>

Borie, R., Le Guen, P., Chanem, M., et al. (2019). The genetics of interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*, 28(153), 190053. <https://doi.org/10.1183/16000617.0053-2019>

Caro, F., Buendía-Roldán, I., Noriega-Aguirre, L., Alberti, M. L., Amaral, A., Arbo, G., ... & REFIPI study group. (2022). Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (REFIPI): clinical characteristics, evolution and treatment. *Archivos de Bronconeumología*, 58(12), 794-801.

Castillo-Orellana, P., Toro-Muñoz, N., & Barría-Pailaquilén, R. M. (2022). Prevalencia y letalidad de enfermedades pulmonares intersticiales en la Región de Los Ríos, Chile. *Revista Médica de Chile*, 150(2), 154-162.

Cherrez-Ojeda, I., Cottin, V., Calderón, J. C., Delgado, C., Calero, E., Simanca-Racines, D., ... & Cherrez, A. (2018). Management and attitudes about IPF among physicians from Latin America. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), 5.

Cherrez-Ojeda, I., Cortés-Telles, A., Gochicoa-Rangel, L., Camacho-Leon, G., Mautong, H., Robles-Velasco, K., & Faytong-Haro, M. (2022). Challenges in the management of post-COVID-19 pulmonary fibrosis for the Latin American population. *Journal of Personalized Medicine*, 12(9), 1393.

Cortés-Télles, A., Torre-Bouscoulet, L., & Mejía, M. (2020). Estructurar centros especializados en enfermedades pulmonares intersticiales. *Neumología y Cirugía de Tórax*, 79(2), 85-92.

Doyle, T. J., Hunninghake, G. M., & Rosas, I. O. (2012). Subclinical interstitial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(11), 1147-1153.

Epsilon Research. (2025). Estudio de carga sanitaria de la Fibrosis Pulmonar Idiopática y la Fibrosis Pulmonar Progresiva en Chile, 2000-2035. Santiago.

Faba, M., Undurraga, A., & González, R. (2018). Sospecha de fibrosis pulmonar idiopática en atención primaria. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 34(3), 210-216.

González-García, M., et al. (2014). Survival of patients with IPF at high altitude. *Respiratory Medicine*, 108(12), 1749-1754.

Goobie, G. C., Nouraie, M., Zhang, Y., Kass, D. J., Ryerson, C. J., Carlsten, C., & Johansson, K. A. (2020). Air pollution and interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(9), 1217-1224.

Grullón, H. M., Siedschlag, M., & Pérez, E. R. F. (2024). Trends in incidence, prevalence, and mortality of interstitial lung disease in Latin America, 1990 to 2019. *Chest Pulmonary*, 2(3), 100039.

Hoffman, T. W., et al. (2022). Treatable traits for pulmonary fibrosis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(8), 1275.

Hutchinson, J., Fogarty, A., Hubbard, R., & McKeever, T. (2015). Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 46(3), 795-806.

Inzunza P., Carlos, Riquelme O., Raúl, Koury K., Krikor, Altamirano U., Gabriela, Riquelme O., Mauricio, Medina A., Cristián, Riquelme D., Javier, Acevedo H., Cristián, & Araya S., Loreto. (2025). Experiencia sobre el uso de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en hospital de Puerto Montt. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 41(3), 176-181. Epub 20 de octubre de 2025. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482025000300176>

Joy, G. M., Arbiv, O. A., Wong, C. K., Lok, S. D., Adderley, N. A., Dobosz, K. M., ... & Ryerson, C. J. (2023). Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 32(167).

Kreuter, M., Herth, F. J., Wacker, M., Leidl, R., Hellmann, A., Pfeifer, M., ... & Markart, P. (2015). Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry—The EXCITING-ILD Registry. *BioMed research international*, 2015(1), 123876.

Luo, W., Tang, X., Zhou, X., Liu, Y., Yuan, C., Li, W., ... & Wang, T. (2025). Causality between aging and interstitial lung disease: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Journal of International Medical Research*, 53(10), 03000605251384426.

Maher, T. M. (2024). Interstitial lung disease: A review. *JAMA*, 331(19), 1655-1665. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669>

Organización Mundial de la Salud. (2025). Resolución WHA78.5: Promoción y priorización de un enfoque integrado de salud pulmonar. 78.a Asamblea Mundial de la Salud. Ginebra: OMS.

Orellana, P. C., Munoz, N. T., & Barría, R. M. (2022). Prevalencia y letalidad de enfermedades pulmonares intersticiales en la Región de Los Ríos, Chile. *Revista Médica de Chile*, 150(2), 154-162.

Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C. C., Inoue, Y., Johkoh, T., ... & Wilson, K. C. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(9), e18-e47.

Rajan, S. K., Cottin, V., Dhar, R., Danoff, S., Flaherty, K. R., Brown, K. K., ... & Wells, A. U. (2023). Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *European Respiratory Journal*, 61(3).

Richeldi, L., Varone, F., Bergna, M., de Andrade, J., Falk, J., Hallowell, R., ... & Tabaj, G. (2018). Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *European Respiratory Review*, 27(150).

Rodríguez, J. C. (2019). Historia y metodología de las primeras guías chilenas de FPI. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 35(4), 244-250.

Salinas, P., et al. (2014). Supervivencia de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. *Revista Médica de Chile*, 142(1), 8-14.

Sgalla, G., Iovene, B., Calvello, M., Ori, M., Varone, F., & Richeldi, L. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory research*, 19(1), 32.

Spagnolo, P., Distler, O., Ryerson, C. J., Tzouveleakis, A., Lee, J. S., Bonella, F., ... & Matteson, E. L. (2021). Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Annals of the rheumatic diseases*, 80(2), 143-150.

Spagnolo, P., Guler, S. A., Chaudhuri, N., Udwadia, Z., Sesé, L., Kaul, B., ... & Cottin, V. (2025). Global epidemiology and burden of interstitial lung disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, 13(8), 739-755.

Srivali, N., De Giacomi, F., Moua, T., & Ryu, J. H. (2025). Corticosteroid therapy for treating acute exacerbation of interstitial lung diseases: a systematic review. *Thorax*, 80(3), 140-149.

Sun, W., Lu, S., Chen, T., He, Y., Xu, Z., & Cai, Z. (2026). CAR T cell therapy for fighting IPF: perspectives on a living drug. *Frontiers in Immunology*, 17, 1770081.

Trawinska, M., Biedron, M., & Kuziemski, K. (2016). Patient considerations and drug selection in IPF. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 563-574.

Undurraga, A., Florenzano, M., Montecino, L., Rodríguez, J. C., Salinas, M., Bello, M. A., ... & Tobar, R. (2020). Resultados del primer registro nacional de fibrosis pulmonar idiopática en Chile. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 36(4), 247-253.

Vivero, F., Campins, F., Lancellotti, D., Malfante, P., Babini, S., Sebastiani, J., ... & EPIMAR Group. (2019). Autoimmune interstitial lung disease in Latin-America. *Clinical Immunology*, 199, 52-56.  
Wijsenbeek, M., Suzuki, A., & Maher, T. M. (2022). Interstitial lung diseases. *The Lancet*, 400(10354), 769-786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01052-2)

Wijsenbeek, M., Kreuter, M., Olson, A., Fischer, A., Bendstrup, E., Wells, C. D., ... & Cottin, V. (2019). Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Current medical research and opinion*, 35(11), 2015-2024.

Yoo, H. (2023). New guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *The Korean Journal of Medicine*, 98(2), 64-70.

Zheng, Q., et al. (2022). Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Research*, 8(1), 00591-2021.