

Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática: Revisión Bibliográfica

IRM. Oscar David Maliza Torres¹

omaliza5512@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-7285-8685>

Interno Rotativo

Hospital Regional Docente Ambato

Estudiante de la Universidad Técnica de Ambato

Dr. Washington David Arias Calvache

wd.arias@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-0589-7796>

Doctor en Neumología

Hospital Regional Docente Ambato

RESUMEN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica y progresiva de causa desconocida, generalmente asociada a un mal pronóstico, caracterizada por cambios morfológicos definitivos que alteran la arquitectura del parénquima pulmonar, como resultado final genera una fibrosis irreversible, insuficiencia respiratoria y finalmente la muerte. Actualmente han existido avances importantes para comprender la fisiopatología de la FPI, sin embargo, a pesar de los avances innegables, el diagnóstico de la FPI sigue siendo un reto; requiere de personal médico entrenado acompañado de una evaluación multidisciplinar para alcanzar un diagnóstico certero, efectivo e individualizado. La implementación de los fármacos antifibróticos crearon un mejor panorama para el tratamiento de la FPI y actualmente se están evaluando nuevos fármacos prometedores. Respondiendo a las necesidades de los pacientes se debe hacer énfasis en el tratamiento no farmacológico de la FPI, que permite reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida.

Palabras clave: *fibrosis pulmonar idiopática; fisiopatología; diagnóstico; antifibrótico, tratamiento.*

¹ Autor Principal

Update on the diagnosis and treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Bibliographic Review

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic and progressive disease of unknown cause, generally associated with a poor prognosis, characterized by definitive morphological changes that change the architecture of the lung parenchyma, in the long term resulting in irreversible fibrosis, respiratory failure, and finally death. Currently there have been important advances in understanding the pathophysiology of IPF, however, despite the undeniable advances, the diagnosis of IPF remains a challenge; it requires trained medical personnel accompanied by a multidisciplinary assessment to achieve an accurate, effective, and individualized diagnosis. The implementation of antifibrotic drugs created a better outlook for the treatment of IPF and promising new drugs are currently being evaluated. In responding to patients' needs, emphasis should be placed on non-pharmacological treatment of IPF, which reduces symptomatology and improves quality of life.

Keywords: *idiopathic pulmonary fibrosis; pathophysiology; diagnosis; antifibrotic; treatment.*

Artículo recibido 20 marzo 2023

Aceptado para publicación: 05 abril 2023

INTRODUCCIÓN

El grupo de enfermedades pulmonares intersticiales se caracteriza por la proliferación celular, la inflamación intersticial, fibrosis o una combinación de estos hallazgos dentro del alveolo, que no se debe a una infección o cáncer. Algunas de estas enfermedades suelen ocurrir de forma secundaria a un desencadenante conocido como medicamentos, enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, hipersensibilidad a los antígenos orgánicos inhalados o sarcoidosis, mientras que otras neumonías intersticiales no tienen un origen conocido o causa identificable. (1,2)

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una neumonía intersticial fibrosante crónica de causa desconocida que se asocia con características radiológicas e histológicas de la neumonía intersticial habitual (NIU) por un exceso de fibroblastos y matriz extracelular en el pulmón. Se presenta principalmente en adultos mayores a partir de los 60 años, caracterizada por empeoramiento progresivo de la disnea y la función pulmonar, generalmente tiene un mal pronóstico.(3)

Solo en Europa se han registrado aproximadamente de 40000 nuevos casos diagnosticados de FPI. La carga física, psicológica y socioeconómica de la FPI es sustancial, con la población envejeciendo alrededor del mundo se espera un incremento considerable en los números de personas diagnosticadas. Aunque los mecanismos de la fibrosis pulmonar idiopática siguen siendo poco conocidos, los conceptos favorecidos de la patogénesis de la enfermedad implican lesiones subclínicas subyacentes recurrentes, lesiones del epitelio alveolar genéticamente predispuesto, seguido de un fracaso de la re-epitelización y reparación alveolar (4). En la actualidad las directrices basadas en la evidencia del tratamiento de la FPI recomiendan el uso de pirfenidona y nintedanib, dos compuestos con mecanismos de acción pleiotrópicos, sin embargo, ambos fármacos tienen una limitada eficacia para prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida (5). El trasplante de pulmón es la única cura para los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, pero generalmente por circunstancias como la edad y comorbilidades intrínsecas de la enfermedad o externas relacionadas con otras patologías, esto representa una opción terapéutica realista para la minoría de los pacientes(6).

Estas características de la FPI indican la importancia crítica continua en mantener la visión en el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos, investigaciones de vanguardia para comprender mejor la patogénesis de la enfermedad que puede traducirse en la identificación de nuevas dianas terapéuticas

necesarias para facilitar el descubrimiento de nuevos fármacos que puedan ralentizar, o imperativamente detener la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática.

Esta revisión discutirá los criterios de diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática, nuestra comprensión actual de la patogénesis de la enfermedad, las modalidades de tratamiento actuales y las perspectivas terapéuticas futuras.

Objetivo

- Confeccionar una revisión bibliográfica de actualización en el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, sobre la información bibliográfica remitida de las diversas bases de datos de estos últimos 5 años para mejorar nuestra comprensión actual de la patogénesis de la enfermedad, y la identificación de terapéutica actual y futuras terapias aplicables para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODO

Para el desarrollo de este trabajo investigativo se realizó una búsqueda bibliográfica de carácter sistémico sobre la actualización en el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática en diversas bases de datos como Pubmed, ProQuest, Medline, Google Scholar, UpToDate y Science Direct dominios electrónicos donde se recopiló toda la información sin limitación del tipo de estudio, ni idioma de origen de la información consultada, como: artículos de revisión, reportes de caso, metaanálisis, guías de práctica clínica, entre otros, con restricción de fecha límite de 5 años previos a la redacción del artículo. Para hacer efectivo el uso de un solo lenguaje universal se utilizó terminología para filtrar la información como idiopathic pulmonary fibrosis AND clinical management AND treatment dando como consecuencia la combinación de tres términos separados mediante la preposición AND.

Definición

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica de etiología desconocida perteneciente a las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, que suele tener un curso progresivo e irreversible, presenta un empeoramiento progresivo de la disnea, asociada a una disminución importante de la función pulmonar, insuficiencia respiratoria que empeora con el paso del tiempo, generalmente ligada a una importante morbilidad y mal pronóstico, con una esperanza de vida de 3-5 años(4,7). Se presenta en adultos mayores de 60 años, con predominio del sexo masculino, asociado con factores de riesgo

como el consumo de tabaco, exposiciones ambientales y/o laborales, fármacos, enfermedades del tejido conectivo, etc. Considerada como una de las formas más agresivas de las neumonías intersticiales idiopáticas asociada con patrones característicos radiológicos e histopatológicos de neumonía intersticial usual (NIU) en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)(3,8).

Epidemiología

La FPI es una enfermedad sin preferencia regional. Sin embargo, su incidencia y prevalencia son muy variables, tanto en función de la determinación, los métodos de notificación y la población evaluada. La incidencia parece ser mayor en Norteamérica y Europa (2,8 a 9,3 casos por 100.000 habitantes/año), a diferencia de Asia Oriental o Sudamérica (menos de 4 casos por 100.000 habitantes), mientras que la prevalencia oscila entre 10-60 casos por 100.000 habitantes. Tanto la prevalencia como la incidencia aumentan con la edad avanzada y su presentación tiene su clímax entre la sexta y séptima década, con predominio en el sexo masculino. Su presentación o inicio en personas menores de 50 años generalmente es raro. Sin embargo, entre una población de mayor edad, la incidencia es mayor. Entre una muestra aleatoria de beneficiarios de Medicare de los Estados Unidos (en su mayoría ≥ 65 años), la prevalencia de la FPI fue de 494 casos por 100 000 y la incidencia fue de 94 casos por 100 000 personas por año(1,2,9).

Algunos factores como el aumento de la contaminación ambiental o la exposición ocupacional pueden explicar en parte el aumento insidioso de la incidencia y prevalencia de la FPI, hay que tomar en cuenta que el aumento de la prevalencia podría deberse al uso cada vez mayor de la tomografía computarizada y/o al perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico(2).

Clínica

La FPI aparece generalmente a partir de los 60 años, con predominio en el sexo masculino con antecedentes de tabaquismo, reflujo gastroesofágico, exposición laboral y/o ambiental a agentes específicos(7,10). Los signos clínicos de la FPI no son específicos y a menudo el diagnóstico que se realiza es demasiado tarde. La presentación inicial combina disnea de esfuerzo de inicio insidioso y tos seca crónica, acompañada a la auscultación pulmonar de crepitantes secos bilaterales inspiratorios que producen el ruido del "velcro" (tipo velcro) son casi constantes y de aparición precoz y se asocian a

signos radiológicos de fibrosis. La disnea de esfuerzo suele progresar al largo de un periodo de meses a años(6).

El personal de salud debe tener en cuenta la enfermedad pulmonar intersticial en el diagnóstico diferencial de los adultos que presentan disnea de esfuerzo inexplicable, tos seca crónica o crepitantes tipo “velcro” en la exploración.(11)

En la práctica clínica, los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial reciben un diagnóstico erróneo de insuficiencia cardiaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que sugiere que los clínicos no tienen en cuenta la enfermedad pulmonar intersticial en el diagnóstico de pacientes con disnea.

Patogenia e Historia Natural

La historia natural de la fibrosis pulmonar idiopática ha sido explicada como una disminución intrínseca continua de la función pulmonar con un alto índice de mortalidad, generada por una insuficiencia respiratoria crónica y/o asociada a comorbilidades(4,12). Algunos estudios longitudinales retrospectivos proponen una supervivencia de 2 a 3 años desde el momento del diagnóstico, sin embargo, ensayos clínicos recientes proponen que esto podría ser una subestimación. Parece existir varias historias naturales probables para los pacientes con FPI. Puede variar porque la enfermedad en cada paciente se comporta de manera diferente, este factor impredecible, puede ocasionar un deterioro lento e insidioso en algunos y en otros se presenta de forma errática con un declive acelerado. Aún se desconoce, si la historia natural de la FPI puede estar influenciado por factores geográficos, étnicos, culturales, raciales u otros.(9,13)

Un modelo conceptual que favorece la patogenia de la fibrosis pulmonar, postula una lesión epitelial subclínica acompañada de un envejecimiento epitelial acelerado, que conduce a una reparación anómala del alveolo y el depósito de miofibroblastos que generan una fibrosis intersticial.(14)

El envejecimiento de las células alveolares y fibroblastos parece ser un fenotipo central que promueve la fibrosis pulmonar, adicionalmente un acortamiento de los telómeros, lesión oxidativa, desregulación proteostática, estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial conducen a una disminución en la proliferación de las células epiteliales alveolares y la secreción de mediadores profibróticos.(15)

Iniciación

Se desconocen los factores precisos que inician los procesos patológicos observados en la FPI. Ciertos factores de riesgo están asociados a la FPI, incluidos el tabaquismo, las infecciones virales, los contaminantes ambientales, la aspiración crónica, la predisposición genética y los fármacos. Sin embargo, ninguno de estos factores de riesgo explica adecuadamente la extensa remodelación y la naturaleza progresiva de la FPI, o el aumento en la incidencia de fibrosis con el avance de la edad. Es posible que una lesión inespecífica de la barrera epitelial y del parénquima pulmonar(16), causado por dichos factores de riesgo, inicie el proceso de la enfermedad de la FPI en individuos susceptibles.(2,3,7)

Predisposición Genética

La susceptibilidad a la FPI esta probablemente relacionada con varios rasgos genéticos caracterizados por una combinación de variantes y cambios transcripcionales, que dan lugar a la pérdida de la integridad epitelial. La neumonía intersticial familiar se identifica cuando dos o más miembros de la familia biológica son afectados, sin embargo, los factores genéticos y de susceptibilidad de huésped precisos que determinan la expresión fenotípica y las manifestaciones clínicas de la FPI esporádica siguen siendo desconocidos.(17,18)

Inflamación

Algunos autores sugieren la posibilidad de que la inflamación precede al desarrollo de fibrosis durante la patogénesis de la FPI. Se ha propuesto que el macrófago alveolar desempeña un papel fundamental en la patogénesis inflamatoria de la FPI debido a su capacidad para secretar citoquinas proinflamatorias y profibróticas que afectan la proliferación de células mesenquimales y promueven el depósito de colágeno, sin embargo es cuestionada porque la inflamación es generalmente mínima en pacientes con FPI con nula evidencia de cambios inflamatorios prominentes en etapa temprana o la incongruencia de la terapia antiinflamatoria con corticoides sistémicos no altera ni beneficia la evolución de la enfermedad.(4,12)

Perpetuación

Un mecanismo plausible en la patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática es la respuesta fibrótica incesante, muchos pacientes presentan enfermedad fibrótica moderada y/o avanzada en el momento del diagnóstico sin evidencia histológica de inflamación celular en el parénquima pulmonar. Esto difiere de las patologías pulmonares inflamatorias como la neumonía bacteriana, en la que la inflamación

pulmonar masiva es seguida por una recuperación con efectos mínimos a largo plazo sobre la estructura o función pulmonar. Se desconoce el estímulo que promueve la fibrosis pulmonar en lugar de una reparación efectiva.(19)

Progresión

Otra característica importante de la fibrosis pulmonar idiopática es la continuidad del proceso fibrótico. Una vez iniciada en la barrera epitelial de los alveolos, la lesión de las células epiteliales y la membrana basal da lugar a interacciones complejas de células y citoquinas que extienden el proceso fibrótico para afectar las paredes alveolares, la luz alveolar y luego las áreas contiguas del parénquima pulmonar. Una consecuencia temprana de la lesión del epitelio es el desarrollo de un exudado intraalveolar, que genera un colapso alveolar con afluencia de las paredes alveolares y pérdida del surfactante.(2)

Diagnóstico

Un diagnóstico temprano de la FPI es complejo y sigue siendo de exclusión, porque los síntomas iniciales como la disnea y tos, son leves e inespecíficos y pueden mimetizar otros trastornos comunes (algoritmo 1)(2,14). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades autoinmunes que afectan al parénquima pulmonar, especialmente artritis reumatoide (AR) y enfermedades del tejido conectivo (ETC), neumonitis inducida por fármacos, neumoconiosis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipertensión pulmonar crónica, sarcoidosis e incluso infecciones. Una vez que los síntomas sean más evidentes y/o marcados puede establecerse un diagnóstico e iniciarse tratamiento antifibrótico. Después de una exploración física, la auscultación pulmonar puede detectar crepitantes tipo “velcro” y los “dedos en palillo de tambor” pueden estar presentes(11,12).

Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo medido como la reducción de la capacidad vital forzada (CVF), reducción del volumen inspiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y una disminución en el intercambio gaseoso valorado mediante la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La escala GAP (Gender, Age, Sex and Phisiology) valora conjuntamente la CVF y la DLCO, acompañada de parámetros como la edad y el sexo, por lo tanto, puede ser considerado una escala practica para valorar y predecir la mortalidad de los pacientes con FPI. La prueba de la marcha de los 6 minutos puede ser factible, y es inversamente proporcional es decir a menor distancia recorrida

mayor mortalidad y viceversa. Generalmente el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta llegar al diagnóstico correcto es de 1.5 años(5,15).

Ninguna prueba de laboratorio es específica para el diagnóstico de la FPI, por lo que el papel de las pruebas de laboratorio es esencial para identificar o excluir patologías de nuestro diagnóstico diferencial.

(3)

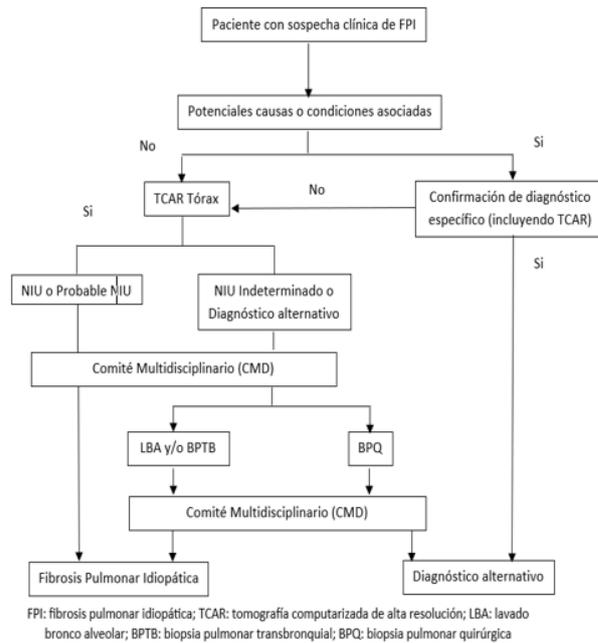


Figura 1. _ Algoritmo diagnóstico para la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), los pacientes con un diagnóstico radiológico de neumonía intersticial usual (NIU) pueden recibir un diagnóstico de FPI luego de un consenso del comité multidisciplinario (CMD) sin confirmación mediante biopsia pulmonar en un entorno de sospecha clínica adecuada (mayor de 60 años, sexo masculino, disnea crónica de esfuerzo, crepitantes inspiratorios tipo velcro bibasales, tos). El LBA puede ser apropiado en algunos pacientes con un patrón de probable NIU. El LBA se puede realizar antes del CMD en algunos pacientes evaluados en centros experimentados. Una BPQ posterior puede estar justificado en algunos pacientes con hallazgos no diagnósticos en BPTB.

Fuente: *Figura adaptada de Raghu G, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):E18–47.*

Patrón NIU en Tomografía Computarizada de Alta Resolución

Se debe realizar una tomografía computarizada de alta resolución en todos los pacientes con sospecha de FPI(5). Las imágenes de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de la FPI suelen mostrar un patrón típico de neumonía intersticial usual (NIU) caracterizado por panalización del parénquima pulmonar con predominio subpleural y basal con o sin bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción, engrosamiento irregular de tabiques interlobulillares, acompañado o no de una opacificación en vidrio deslustrado y reticulación fina. Se respalda el hecho de evitar una confirmación

histológica adicional en pacientes con estos patrones radiográficos a menos que exista una preocupación clínica adicional por un diagnóstico alternativo(8,13).

Patrones radiológicos adicionales en TCAR

El patrón NIU es una marca intrínseca de la fibrosis pulmonar idiopática, pero también puede ser observada en la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (NH), enfermedad del tejido conectivo (ETC) o cualquier enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a la exposición de antígenos ambientales. Por lo tanto, en año 2018 en una actualización de la fibrosis pulmonar idiopática de ATS/ERS/JRS/ALAT se propuso cuatro categorías en la TCAR: patrón NIU, patrón NIU probable, patrón NIU indeterminado y diagnóstico alternativo(5,11).

Definiremos a un patrón NIU probable como un patrón intersticial reticular con bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción con predominio subpleural y basal, puede estar acompañada de opacidades en vidrio esmerilado leve. Patrón NIU indeterminado presenta características de fibrosis pulmonar con distribución difusa sin predominio subpleural. Se debe considerar un diagnóstico alternativo cuando se observe hallazgos pulmonares compatibles con quistes, patrón de vidrio esmerilado, micronódulos centrolobulillares, consolidaciones, placas subpleurales, etc(6,20).

Patrón NIU en muestra para estudio Histopatológico

Los rasgos histopatológicos característicos de la neumonía intersticial usual en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática incluyen una remodelación de la arquitectura debido a una fibrosis densa con frecuente panalización, afectación pulmonar en parches por la fibrosis, distribución subpleural y/o paraseptal y focos de fibroblastos en el borde de cicatrices densas. El resultado final del proceso fibrótico es un retículo complejo que está altamente interconectado y se extiende desde la pleura hasta el parénquima subyacente(5,18).

Patrones histopatológicos adicionales

La aplicación de los hallazgos histopatológicos de las biopsias en pacientes con FPI, tiene algunas recomendaciones específicas, igualmente clasificadas en cuatro categorías como patrón NIU, patrón NIU probable, patrón NIU indeterminado y diagnóstico alternativo(5,13).

Definiremos a un patrón NIU probable cuando presenta alguna característica del patrón NIU y ausencia de características que nos sugieran un diagnóstico alternativo o con presencia de panal de abejas. Patrón NIU indeterminado presenta fibrosis con/sin cambios en la arquitectura y características que favorecen un patrón diferente de NIU como granulomas, membranas hialinas. Se debe considerar un diagnóstico alternativo cuando presenta características de otros patrones histopatológicos de neumonía intersticial idiopática u otras enfermedades como la neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, etc.(5,8)

El diagnóstico generalmente es complicado, por lo tanto, la importancia de un consenso multidisciplinario es crucial, en el que intervienen: neumólogo, radiólogo, patólogo, reumatólogo, se discutirá los casos individualmente, se tomará decisiones para llegar a un diagnóstico certero y se planteará el mejor tratamiento para el paciente.

Con la ayuda de los estudios de imagen y patología, se puede llegar a un diagnóstico:

SOSPECHA DE FPI		PATRÓN HISTOPATOLÓGICO			
		NIU	NIU PROBABLE	INDETERMINADO PARA NIU	DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
PATRÓN DE TACAR	NIU	FPI	FPI	FPI	NO FPI
	NIU PROBABLE	FPI	FPI	POSIBLE FPI	NO FPI
	INDETERMINADO PARA NIU	FPI	POSIBLE FPI	INDETERMINADO PARA FPI	NO FPI
	DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO	POSIBLE FPI / NO FPI	NO FPI	NO FPI	NO FPI

Abreviaturas: FPI = Fibrosis pulmonar idiopática; NIU = Neumonitis Intersticial Usual; TACAR = Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución

Tabla 1. Diagnóstico de FPI en base a patrones histológicos y radiológicos. *Tabla adaptada de Raghu G, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):E18–47.*

Tratamiento Farmacológico

Actualmente no se ha podido desarrollar ningún medicamento que cure la fibrosis pulmonar idiopática, pero dos medicamentos antifibróticos pirfenidona y nintedanib han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la FPI, permiten un retraso en la progresión de la enfermedad y disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones agudas(21).

El mejor régimen de tratamiento farmacológico para cada paciente es individual, sin embargo, para los pacientes diagnosticados con una FPI leve a moderada según pruebas de función pulmonar, sin enfermedad hepática previa, se recomienda iniciar el tratamiento con pirfenidona o nintedanib. Generalmente la elección de ambos se realiza en función de la disponibilidad, mas no influenciado por factores inherentes a que exista una terapia dirigida firme en la elección de cada uno. Cuando hay una elección, se deben considerar variables como la tolerancia y preferencia del paciente, asociados principalmente a posibles efectos adversos. En ensayos aleatorizados controlados con placebo, cada fármaco ha demostrado reducir la tasa de disminución de la CVF aproximadamente un 50% en el transcurso de 1 año. Ambos han demostrado cierta eficacia para reducir cuadros respiratorios graves, exacerbaciones agudas y hospitalizaciones.(18,22)

Nintedanib

Nintedanib es un bloqueador de los receptores de la tirosina quinasa que median la elaboración de factores de crecimiento fibrogénicos como factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento del endotelio vascular 1, 2 y 3, factor de crecimiento de fibroblastos 1, 2 y 3. Al inhibir estos receptores de tirosina quinasa interfieren en una serie de procesos implicados en la patogénesis de la FPI, como la proliferación y migración de fibroblastos pulmonares y la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos(4,21,22). Tras los prometedores resultados de los estudios in vitro, Nintedanib se estudió por primera vez en un estudio aleatorizado, doble ciego fase II y controlado con placebo (TOMORROW) y posteriormente en dos estudios paralelos de fase III , aleatorizados, doble ciego y de 52 semanas de duración (IMPULSIS-1 e IMPULSIS-2), estos tres estudios demostraron la eficacia y seguridad del nintedanib en la ralentización del deterioro de la función pulmonar, permitiendo una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad. La dosis estándar del nintedanib es de 150 mg vía oral dos veces al día. Debe tomarse con alimentos, previo al inicio del tratamiento se deben valorar pruebas de función hepática (AST, ALT. Bilirrubinas) y repetir pruebas trimestralmente. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea 62%, nauseas 24%, vómitos 12%, alteración en función hepática 14%. Si los efectos adversos aumentan considerablemente, se recomienda reducir a dosis de 100 mg dos veces al día.(3,11,20)

Pirfenidona

La Pirfenidona es una piridina, con una serie de efectos antiinflamatorios y antifibróticos, como la inhibición de la síntesis de colágeno, la regulación del TGF-beta y del factor de necrosis tumoral alfa, decrecimiento en la proliferación de los fibroblastos y la reducción de la peroxidación lipídica y estrés oxidativo. Sin embargo, el mecanismo exacto de acción sigue siendo desconocido(4). En consecuencia, la Pirfenidona se estudió en varios ensayos, tras un estudio inicial de viabilidad conformados por un ensayo fase II y fase III, un ensayo japonés doble ciego controlado con placebo y dos estudios internacionales (CAPACITY) demostraron por primera vez reducción significativa en el deterioro de la función pulmonar, aunque necesitó de un tercer estudio (ASCEND) para ser aprobado en los Estados Unidos. La Pirfenidona se prescribe de forma escalonada, aunque puede ser usada a dosis de 40mg/kg por día (dosis máxima 2403 mg/día) en tres dosis divididas. Puede iniciarse con dosis de 267 mg equivalente a una capsula, tres veces al día. Después de 7 días, la dosis aumenta a 534 mg equivalente a dos capsulas tres veces al día y finalmente posterior a 14 días dosis completa de 801 mg equivalente a tres píldoras tres veces al día, se recomienda tomar con alimentos. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales náuseas 36%, diarrea 26%, dispepsia 19%, anorexia 13% y fatiga 26% y reacciones cutáneas como rash 30%, que pueden ser leves a moderadas y reversibles tras la reducción de la dosis del fármaco o interrupción temporal del mismo.(6,18)

Tratamiento no farmacológico

Las estrategias del tratamiento no farmacológico ayudan a los pacientes con diagnóstico de FPI a llevar una vida más sana y normal, de tal forma es imperioso conocer y aplicar conjuntamente ambos tratamientos(23).

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de oxígeno suplementario en pacientes con diagnóstico de FPI inicialmente solo con el esfuerzo y luego de forma continua(5,6). Los beneficios conocidos permiten una reducción de la disnea de esfuerzo y mejora la tolerancia al ejercicio. Una saturación de oxihemoglobina menor del 88% o menos en esfuerzo o durante el sueño, debe ser indicativo de iniciar oxigenoterapia domiciliaria. La prescripción de oxígeno permite mantener una actividad normal y probablemente reducir o retrasar la aparición de hipertensión pulmonar secundaria en pacientes hipoxémicos.(24)

Durante años se ha considerado que la rehabilitación pulmonar tiene una eficacia limitada en pacientes con FPI, esto también es atribuible tanto al escaso número de estudios publicados como a la falta de una estandarización del tipo, duración e intensidad de los programas de rehabilitación, sin embargo, en los últimos años han surgido pruebas que sugieren que la rehabilitación pulmonar es una opción útil para pacientes con FPI. Como ejemplo, en una serie de 113 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial se encontró una reducción significativa de la disnea y mejora en la distancia de caminata de 6 minutos después de participar en un programa de rehabilitación pulmonar.(11,18)

Ningún estudio específico ha evaluado el efecto de estas vacunas en el contexto de la FPI. Sin embargo, es muy probable que, al igual que otros pacientes con enfermedad respiratoria crónica, los pacientes con FPI tengan un alto riesgo de muerte si desarrollan una infección neumocócica o gripal. A pesar de la ausencia de evidencia, se recomienda la vacunación contra infecciones respiratorias por *Streptococcus pneumoniae*, influenza, *Bordetella pertussis* y Covid-19.(5,10)

A pesar de los innegables avances en la comprensión patogénica y en las opciones de tratamiento, la fibrosis pulmonar sigue siendo inevitablemente una enfermedad incurable, por lo tanto, unas de las opciones adicionales de tratamiento es el trasplante de pulmón. Algunas recomendaciones están basadas tanto en función pulmonar como en la progresión de la enfermedad, sin embargo, más recientemente, la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón ha sugerido criterios más específicos para orientar correctamente el momento de derivación a un centro de trasplante, basadas en una escala práctica LAS score que se diseñó para medir la urgencia y el beneficio posterior de un trasplante de pulmón.(2) El trasplante de pulmón puede prolongar y mejorar la calidad de vida en candidatos muy seleccionados, sin embargo, solo el 66% de los receptores de trasplantes con FPI sobreviven más de 3 años después del trasplante y solo el 53 % sobrevive más de 5 años. Las complicaciones más frecuentes son disfunción primaria del injerto, formas de rechazo agudas y crónicas de rechazo de aloinjerto, citomegalovirus otras infecciones y cáncer.(2,14)

Direcciones Futuras

Pexantrina 2

La pexantrina-2 (PTX-2) también denominada amiloide sérico P, es una proteína natural que circula por el torrente sanguíneo y desempeña un papel crucial en la regulación de la cicatrización de heridas, regula

la diferenciación de los monocitos circulantes en fibroцитos y macrófagos profibróticos, potente regulador del tejido conectivo. Los niveles séricos de PTX-2 se han correlacionado con la función pulmonar, lo que sugiere un papel importante en el proceso fibrótico y por lo tanto una diana terapéutica razonable. En un ensayo de fase II, pacientes con FPI, la mayoría tratados con medicamentos antifibróticos, recibieron pexantrina 2 humana recombinante (10mg/kg) vs placebo durante 24 semanas, los pacientes con PTX-2 experimentaron una disminución más lenta de la CVF, con efectos adversos más comunes tos y fatiga.(7,13)

Antagonistas de los Leucotrienos

Los leucotrienos se producen por la oxidación del ácido araquidónico y parecen estar también implicadas en la patogénesis de la FPI. Se ha demostrado un aumento de sus niveles en pacientes con FPI, por lo que se consideran un objetivo terapéutico teórico. El MN-001/Tipelukast, antagonista de los receptores de leucotrienos, está en proceso de ensayo clínico de fase II (NCT02503657).(4)

Anticuerpos Anti-Integrinas

Las integrinas son una familia de receptores transmembrana responsables de la adhesión celular extracelular, al unirse al ligando las integrinas activan vías de transducción de señales que median señales celulares como el TGF beta. Actualmente se está evaluando en un estudio de fase II la seguridad y tolerabilidad de dosis administradas por vía subcutánea de BG00011, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la fibrosis pulmonar.(4,18)

Pamrevlumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado creado para atacar específicamente el factor de crecimiento del tejido conjuntivo, un mediador central en la patogenia de la fibrosis. El mAb dirigido al CTGF, Pamrevlumab, mostró beneficio en ensayos clínicos de fase II y se encuentra ahora en ensayos de fase III (NCT03955146 y NCT04419558)

Otros fármacos actualmente en ensayos clínicos se dirigen al estrés oxidativo, inhibidores de la proteína quinasa, a las enzimas de reticulación del colágeno.(10,18)

Discusión

La investigación sobre la patogenia de la FPI ha avanzado considerablemente. Tras años de estudios básicos y clínicos, nuestra imagen de la patogénesis de la FPI ha pasado de una simple inflamación a un

intercambio epitelial-mesenquimal anormal y otros mecanismos patogénicos comunes. Con base en este mecanismo patológico, diversos estudios han examinado sistemáticamente las funciones clave de los fibrocitos/mio-fibroblastos, las células epiteliales/endoteliales y la matriz extracelular en la patogénesis de la FPI.

El diagnóstico de la FPI sigue siendo complejo, pero la investigación de nuevas técnicas que podrían mejorar la sensibilidad del diagnóstico y reducir la carga de procedimientos adicionales como toma de muestras para estudio histopatológico y biopsia. Las pruebas de función pulmonar son, hasta la fecha, la mejor medida de la progresión de la enfermedad y aunque la predicción de la progresión de la enfermedad en pacientes aun es incierta, la exploración de la cuantificación de la progresión y respuesta al tratamiento mediante TCAR, auscultación pulmonar y biomarcadores sanguíneos parecen tener futuro.

La introducción de la pirfenidona y el nintedanib es, sin duda, un acontecimiento sensacional en el campo del tratamiento de la FPI, pero ambas presentan limitaciones importantes, como un efecto curativo insuficiente y malas propiedades farmacocinéticas. El tratamiento de la FPI debería ser multifacético, multidisciplinario e individualizado en cada paciente. Los tratamientos antifibróticos reducen la velocidad de progresión de la FPI, pero no han demostrado reducir la mortalidad de la enfermedad. La rehabilitación pulmonar y el uso de oxígeno suplementario pueden ayudar a aliviar la disnea y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las medidas para prevenir infecciones son importantes para reducir el riesgo de exacerbaciones agudas de la enfermedad, que van a aumentar la morbimortalidad del paciente.

CONCLUSIONES

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad crónica y devastadora caracterizada por la evolución irreversible hacia la fibrosis de los pulmones y hacia una insuficiencia respiratoria progresiva grave. Los innegables avances en la comprensión de los mecanismos patogénicos han permitidos desarrollar los dos primeros fármacos eficaces Pirfenidona y Nintedanib, cambiando radicalmente el panorama terapéutico de la FPI. En la actualidad se están evaluando varios fármacos nuevos que se sumaran a las opciones terapéuticas disponibles en un futuro cercano. Sin embargo, dada la innegable repercusión de la FPI, es necesario no descartar los tratamientos no farmacológicos para reducir los síntomas y mejorar

la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, se espera que el futuro de la FPI prevea la aparición de numerosas opciones terapéuticas que puedan responder a las diferentes necesidades de los pacientes hacia una medicina más precisa y personalizada.

Aunque en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de esta enfermedad y en la oferta de opciones terapéuticas, aún queda mucho por hacer para identificar dianas clave que puedan permitir intervenciones preventivas y desarrollar estrategias y/o biomarcadores que ayuden al diagnóstico precoz o incluso pausar la fibrogénesis de esta enfermedad devastadora.

BIBLIOGRAFÍA

Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): An overview. Vol. 7, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2018.

Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 May 10;378(19):1811–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1705751>

Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44–68.

Torrise SE, Kahn N, Vancheri C, Kreuter M. Evolution and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 49, Presse Medicale. Elsevier Masson s.r.l.; 2020.

Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9): E18–47.

Piotrowski WJ, Martusewicz-Boros MM, Białas AJ, Barczyk A, Batko B, Błasińska K, et al. Guidelines of the Polish Respiratory Society on the Diagnosis and Treatment of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Adv Respir Med. 2022 Oct 1;90(5):425–50.

- Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG, Lee JS, Rossi G, Karampitsakos T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. Vol. 222, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc.; 2021.
- Hochegger B, Marchiori E, Zanon M, Rubin AS, Fragomeni R, Altmayer S, et al. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and mimics. Vol. 74, Clinics. Universidade de Sao Paulo; 2019.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788–824.
- Joshi V, Nagji Z. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Prescriber*. 2022 Jul;33(7):12–7.
- Kishaba T. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Vol. 57, Respiratory Investigation. Elsevier B.V.; 2019. p. 300–11.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788–824.
- Majewski S, Lewandowska K, Martusewicz-Boros MM, Piotrowski WJ. Diagnostic and treatment standards in idiopathic pulmonary fibrosis in the era of antifibrotic drugs in Poland: A real-world practice survey. *Adv Respir Med*. 2019;87(6):221–30.
- Quinn C, Wisse A, Manns ST. Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 14, Multidisciplinary Respiratory Medicine. BioMed Central Ltd.; 2019.
- Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. Vol. 19, Respiratory Research. BioMed Central Ltd.; 2018.
- Salton F, Volpe MC, Confalonieri M. Epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicina (Lithuania)*. 2019 Apr 1;55(4).
- Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. Vol. 16, Clinical Respiratory Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 84–96.

- Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, et al. S2K Guideline for Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Vol. 100, *Respiration*. S. Karger AG; 2021. p. 238–71.
- McLean-Tooke A, Moore I, Lake F. Idiopathic and immune-related pulmonary fibrosis: diagnostic and therapeutic challenges. Vol. 8, *Clinical and Translational Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2019.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An 2011 clinical practice guideline update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3–19.
- Valenzuela C, Torrisi SE, Kahn N, Quaresma M, Stowasser S, Kreuter M. Ongoing challenges in pulmonary fibrosis and insights from the nintedanib clinical programme. Vol. 21, *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd.; 2020.
- Choi W Il. Pharmacological treatment of pulmonary fibrosis. *Journal of the Korean Medical Association*. 2020 Jan 1;63(1):47–55.
- Lancaster L, Bonella F, Inoue Y, Cottin V, Siddall J, Small M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Physician and patient perspectives on the pathway to care from symptom recognition to diagnosis and disease burden. *Respirology*. 2022 Jan 1;27(1):66–75.
- Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. Vol. 16, *Clinical Respiratory Journal*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 84–96.