

Nuevos tratamientos en la fibrosis pulmonar idiopática

C. Montero-Martínez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

La fibrosis pulmonar idiopática es la neumonía intersticial idiopática más frecuente y la de peor pronóstico. La mediana de supervivencia para esta enfermedad, según la nueva clasificación, es de 2-3 años¹⁻³, es decir, inferior a la aportada en estudios previos (5 años) en los que se incluían otras neumonías idiopáticas con mejor pronóstico.

El avance más importante durante la última década es la nueva clasificación histológica¹, que ha contribuido a entender la historia natural de la enfermedad, el pronóstico y muchas de las alteraciones biológicas. Desafortunadamente estos avances no se han visto acompañados de un progreso similar en el tratamiento salvo confirmar que los fármacos actuales no aumentan la supervivencia ni mejoran la calidad de vida en esta enfermedad. Sin embargo, los conceptos que han emergido de esta nueva clasificación podrían ser de gran utilidad para investigar nuevos tratamientos⁴. El conocimiento de que la fibrosis es el predictor más importante del pronóstico nos permite dirigir nuestras investigaciones hacia el tratamiento con fármacos antifibróticos y, por ello, comienza una nueva etapa en el tratamiento de esta enfermedad. Durante décadas la principal hipótesis patogénica fue que el evento inicial en esta enfermedad era un proceso inflamatorio que producía una alveolitis con reclutamiento de fibroblastos/miofibroblastos y finalmente depósito de colágeno y fibrosis irreversible. Esta hipótesis inflamatoria es lo que justifica el tratamiento con corticoides e inmunodepresores y, aunque actualmente la mayoría de los grupos de investigación la cuestiona, otros creen que aún hay un lugar para contemplar el mecanismo inflamatorio en esta enfermedad. Así, del estudio de múltiples biopsias Flaherty et al⁵ y Monogham et al⁶ obtuvieron los siguientes resultados: los hallazgos histológicos de neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonía intersticial usual (NIU) son discordantes en el 26% de los pacientes, el pronóstico de este grupo de pacientes es similar al del grupo en el que se encuentran sólo hallazgos de NIU y, además, los pacientes con NINE son más jóvenes. Estos hallazgos inducen a los autores a pensar que podría existir una evolución de NINE a NIU y que por ello la inflamación crónica podría tener un papel en la etiopatogenia inicial de la enfermedad. Sin embargo, los detractores de la hipótesis inflamatoria rechazan esta evolución por varias razones: el hecho más característico de la fibrosis pulmonar idiopática es la presencia de focos de fibroblastos, en estudios realizados con animales no se ha demostrado una relación entre la infla-

mación y la fibrosis, los marcadores inflamatorios no se relacionan con el pronóstico de la enfermedad y por último, y quizá la más concluyente, no está demostrado que el tratamiento con antiinflamatorios altere el pronóstico de la enfermedad. Otro dato de interés para rechazar la teoría de que la NINE podría representar la fase inicial o una forma inactiva de la NIU es el que recientemente han aportado Katzstein et al⁷, quienes al comparar las biopsias previas al trasplante y el pulmón explantado observaron áreas de NINE en el pulmón explantado que no se observan en las biopsias. Resulta difícil interpretar estos hallazgos en una serie pequeña de casos, pero quizá estudios más amplios, que aporten más datos clinicoradiológicos, puedan aclarar muchas de las discrepancias que se observan entre la clínica y la histología. La variabilidad histológica de la enfermedad y la representatividad de las muestras tomadas son problemas importantes para valorar solo el tratamiento en base a datos histológicos. Así, el criterio que debe prevalecer para el tratamiento, en caso de discordancia, es el clinicocardiológico. Sin embargo, el concepto básico de que esta enfermedad es primariamente epitelial-fibroblástica y de que la inflamación es secundaria explica el fracaso del tratamiento antiinflamatorio y justifica ensayar nuevos fármacos verdaderamente antifibróticos.

Las últimas investigaciones en la patogenia de la fibrosis pulmonar apuntan a que hay un excesivo depósito de la matriz extracelular, fracaso del mecanismo de remodelación normal y una angiogénesis anormal. Se han utilizado antifibróticos de gran espectro⁸ como la colchicina y la D-penicilamida, que no han mejorado la supervivencia, y por ello parece que es adecuado buscar otros antifibróticos más específicos. Estos antifibróticos deberían tener la capacidad de disminuir la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, incrementar su apoptosis, disminuir la síntesis de matriz extracelular y su depósito y promover la restauración de la arquitectura normal. Todavía no se ha encontrado este antifibrótico ideal y por ello una posible línea de tratamiento de esta compleja enfermedad consistiría en utilizar varios fármacos con mecanismos de actuación diferentes.

Los fármacos en fases de estudio más avanzadas y con los que se tiene mayor experiencia son el interferón gamma⁹⁻¹², la pirfenidona¹³, los antioxidantes (N-acetilcisteína), los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa y los bloqueadores de los receptores de la endotelina.

El interferón gamma es el antifibrótico más utilizado. El primer ensayo⁹ en 18 pacientes mostró mejoría de la supervivencia en el grupo tratado con prednisona e interferón con respecto al grupo tratado sólo con prednisona. Posteriormente se observó que algunos de los pacientes no reunían los criterios estrictos de NIU. En un estudio

Correspondencia: Dra. C. Montero-Martínez.
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Abajo, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: carmen_montero@canalejo.org

Recibido: 27-1-2005; aceptado para su publicación: 15-2-2005.

posterior Prasse et al¹⁰ no se obtuvieron los datos optimistas que habían aportado Ziesche et al⁹. Estos estudios incluían a pocos pacientes y por ello se realizó un nuevo estudio con 330 pacientes cuyos resultados de forma global no muestran diferencias estadísticas en la supervivencia, pero sí una disminución de la mortalidad en el grupo con capacidad vital superior al 55% en el momento de iniciar el estudio¹¹. Estos datos indican que este tratamiento podría ser efectivo en las fases iniciales de la enfermedad y por ello actualmente se está realizando otro estudio más amplio para poder confirmar o rechazar esta hipótesis. La perfenidona es otro antifibrótico utilizado, con resultados iniciales prometedores; hay varios ensayos clínicos en fase III cuyos resultados aún debemos conocer. Otros fármacos utilizados en ensayos recientes han sido la N-acetilcisteína y anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa, cuyos resultados definitivos todavía no se han dado a conocer. Existen varios fármacos nuevos que también reúnen los criterios de agentes antifibróticos y que probablemente se analizarán en estudios futuros, como los anticuerpos contra factores de crecimiento, análogos de la talidomida, el mifofenolato, la rapamicina, el sumarín, el relaxín, etc.

Hay motivos para el optimismo. Se están ensayando fármacos basados en la etiopatogenia de esta enfermedad pero, dada la complejidad de los mecanismos inflamatorios y fibróticos, es probable que sólo estemos al inicio de un largo y arduo camino, como ya predecían hace 50 años Silverman y Talbot¹⁴ cuando decían que la rareza de la fibrosis pulmonar idiopática, la dificultad para realizar el diagnóstico precoz y el desconocimiento de la etiología serían obstáculos casi insalvables para tratar esta compleja enfermedad.

Como fracaso del tratamiento médico emerge el trasplante pulmonar. Esta sería la última opción terapéutica y sólo para una minoría de pacientes. Además, estos pacientes tienen una alta mortalidad en la lista de espera y durante el primer año de trasplante^{15,16}. La alta mortalidad en la lista de espera, además de la escasez de órganos, expresa nuestro desconocimiento sobre la evolución de la enfermedad y la incapacidad para elegir el momento idóneo para el trasplante. Un estudio reciente aporta un modelo que ayuda a optimizar el tiempo para referir a los pacientes a trasplante basándose en el porcentaje de la capacidad de difusión de monóxido de carbono y en la cuantificación del grado de fibrosis mediante la tomografía computarizada de alta resolución¹⁷. También para reducir esta alta mortalidad varias organizaciones de trasplante como la Network for Organ Sharing y el grupo del Euro Transplant conceden también cierta prioridad en la lista de espera a estos pacientes. Con estas medidas se ha conseguido que el trasplante pulmonar sea actualmente el único tratamiento que mejora la calidad de vida y la supervivencia en esta enfermedad, aunque la mortalidad durante el primer año es muy elevada, sólo superada por la de los pacientes trasplantados por hipertensión pulmonar¹⁸. Desconocemos si esta alta mortalidad se debe a la propia enfermedad o se relaciona con otros factores de confusión como la edad y la presencia de comorbilidad.

En resumen, la experiencia acumulada hasta este momento demuestra que el tratamiento médico y quirúrgico de esta enfermedad es poco efectivo. Los avances en la

clasificación histológica y en el conocimiento de la etiopatogenia, así como la posibilidad de estudiar el pulmón explantado, son estímulos para investigar nuevas líneas de fármacos y conocer más sobre la compleja histología de la enfermedad. Por otra parte, si se pudiera identificar a los pacientes que no responden a los corticoides y probar otras opciones terapéuticas con menos efectos secundarios, disminuiría la iatrogenia. Evitar los efectos secundarios de un tratamiento inefectivo es un principio básico en medicina y especialmente importante para los pacientes con posibilidad de recibir un trasplante pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Katzenstein AL, Myers JL. Pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998;157:1301-15.
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:199-203.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;161: 646-64.
- Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134:136-51.
- Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and non-specific interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;164:1722-7.
- Monaghan H, Wells A, Colby T, Du Bois R, Hansell D, Nicholson A. Prognostic implications of histological patterns in multiple surgical biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2004;125:522-6.
- Katzenstein AL, Zisman DA, Litzky LA, et al. Usual interstitial pneumonia: histological study of biopsy and explants specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1567-77.
- Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;161:1172-8.
- Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 1999;341:1264-9.
- Prasse A, Müller KM, Kurz C, Hamm H, Virchow JC. Does interferon- γ improve pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J.* 2003;22:906-11.
- Raghu G, Bron K, Bradford W, Starko K, Noble P, Swartz D, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2004;350:125-33.
- Mason RJ, Schwartz MI, Hunninghake GW, Musson RA. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;160:1771-7.
- Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;159:1061-9.
- Silverman JJ, Talbot TJ. Diffuse interstitial fibrosis camouflaged by hypermetabolism and cardiac failure: antemortem diagnosis with biopsy and catheterization studies. *Ann Intern Med.* 1953;38:1326-38.
- Dark JH. Priorities for lung transplantation. *Lancet.* 1998;351:4-5.
- De Meester J, Smits JMA, Persijn GG, et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect stratified by type of end-stage lung disease. The Euro Transplant experience. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:518-25.
- Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves M, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;164:103-8.
- Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, et al. Single vs bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten years institutional experience. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:99-107.