

## Editorial

## Qué hay de nuevo en la fibrosis pulmonar idiopática

### What's New in Idiopathic Pulmonary Fibrosis?

Elena Bollo de Miguel\*

Servicio de Neumología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España



El interés de la comunidad científica en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) ha experimentado en los últimos años un desarrollo exponencial, demostrado por el ingente volumen de publicaciones recientes sobre diagnóstico, biomarcadores, pronóstico y tratamiento de la misma. La aprobación, y el uso cada vez más extendido de 2 tratamientos (pirfenidona y nintedanib) que han demostrado su eficacia y seguridad en los pacientes con FPI, exigen en este momento un esfuerzo añadido para un diagnóstico precoz y lo más preciso posible.

En relación con el diagnóstico precoz de FPI, la detección de enfermedad pulmonar intersticial (EPID) subclínica en sujetos sometidos a programas de cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis plantea dudas respecto a la evolución futura de los mismos y la realización de una biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico. Quizás el camino a seguir en este caso sea el control de los pacientes con más riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar (por ejemplo familiares de casos de FPI, conectivopatías, fumadores) y la combinación futura de hallazgos radiológicos y determinados biomarcadores, como los polimorfismos en la región promotora de la mucina 5 B y los niveles séricos de metaloproteinasa 7<sup>1</sup>.

Comenzando por la evaluación clínica, hay que destacar en la era de la tecnología la importancia de la auscultación pulmonar, con un estudio de Sellares et al.<sup>2</sup> que demuestra que en los pacientes con sospecha de EPID los crepitantes en *velcro* se asocian con el patrón radiológico de neumonía intersticial usual (NIU), señalando la necesidad de transmitir a los médicos de atención primaria la importancia del diagnóstico precoz de EPID en su medio.

En un momento en que las guías clínicas recomiendan una valoración multidisciplinar con neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las EPID para aumentar la exactitud diagnóstica, incluso en centros expertos hasta un 10% de los pacientes con enfermedades fibrosantes crónicas son diagnosticados de EPID no clasificable. En este sentido los nuevos procedimientos diagnósticos, como la criobiopsia transbronquial, son un área de investigación muy activa en la actualidad. En un

reciente estudio de 117 pacientes con EPID fibróticas<sup>3</sup>, la criobiopsia ha demostrado ser segura y efectiva para obtener muestras adecuadas de tejido pulmonar y probablemente se incorporará al algoritmo diagnóstico de la FPI en un futuro próximo. En relación con el papel de la TCAR, se ha propuesto recientemente una revisión<sup>4</sup> de los criterios radiológicos de NIU, modificando algunos como la necesidad de panalización, e incorporando otros criterios secundarios (heterogeneidad), aunque todavía no se han incorporado a las guías clínicas.

En el campo de las nuevas tecnologías de imagen, herramientas diagnósticas como la micro-TC (que obtiene imágenes intermedias entre los cortes finos disponibles actualmente y el estudio histológico)<sup>5</sup> y los algoritmos informáticos<sup>6</sup> podrán ayudar en un futuro inmediato a los radiólogos a obtener mayor exactitud diagnóstica y permitirán además valoraciones pronósticas.

La medicina personalizada de precisión supondrá el próximo gran avance en FPI<sup>7</sup>. La complejidad de las diferentes vías patogénicas implicadas en la génesis de la FPI se demuestra en el número de biomarcadores moleculares y genéticos<sup>8</sup> en desarrollo, que están siendo validados en estudios longitudinales y podrían estar disponibles en un futuro próximo. Ya se han definido diversos subgrupos de pacientes caracterizados por diferencias genéticas, en vías moleculares, factores ambientales y estilo de vida. Posibles «endotipos» genéticos y moleculares estarían en relación con la disfunción de células epiteliales y senescencia celular, la alteración de la inmunidad innata y adquirida y el remodelado pulmonar anómalo<sup>7,9</sup>. Como factores ambientales destacan las microaspiraciones crónicas y la alteración del microbioma pulmonar<sup>9,10</sup> y, respecto al estilo de vida, la coexistencia de enfisema en los pacientes fumadores.

La pregunta inmediata que se plantea es si pacientes con diferentes fenotipos clínicos o moleculares responden de forma diferente a los tratamientos antifibróticos. Nintedanib y pirfenidona tienen efectos pleiotrópicos y actúan en diferentes vías patogénicas, sin embargo otros tratamientos más específicos (interferón  $\gamma$ , ARES, anticuerpo monoclonal anti-LOXL2)<sup>7</sup> se han demostrado ineficaces en pacientes con FPI no seleccionados, a pesar de la evidencia preclínica en su posible eficacia. Son necesarios estudios para establecer si todos estos posibles fenotipos pueden usarse, y cómo ha de hacerse para mejorar la selección o estratificar a los pacientes en los ensayos clínicos.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [ebollo@ono.com](mailto:ebollo@ono.com)

En una enfermedad crónica, progresiva y finalmente fatal como la FPI un importante objetivo del tratamiento debe ser la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad se están desarrollando diferentes «resultados percibidos por el paciente» específicos para FPI<sup>11</sup>. En este sentido los programas de entrenamiento físico deben incluirse en los cuidados habituales del paciente con FPI, ya que han demostrado beneficio en capacidad de ejercicio, disnea y calidad de vida, aunque es necesario definir de forma más precisa los contenidos de los mismos y existen dudas respecto a la duración de los efectos.

Existen múltiples moléculas<sup>12</sup> en investigación básica o en estudios clínicos para el tratamiento de la FPI, especialmente tratamientos con anticuerpos monoclonales. Respecto a los tratamientos ya disponibles en la actualidad se están realizando 2 estudios en fase iv (NCT02598193, NCT02579603) para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la combinación de pirfenidona y nintedanib en pacientes con FPI, una alternativa al tratamiento secuencial en el que se cambia de fármaco en caso de falta de eficacia de la primera opción. A propósito de otros tratamientos se han publicado 2 artículos sobre el posible efecto beneficioso de las estatinas<sup>13</sup> y perjudicial de la anticoagulación<sup>14</sup>, indicados ambos por motivos diferentes a la FPI, en pacientes con FPI y continúa la polémica sobre la utilidad del tratamiento antiácido con la publicación de un análisis *post-hoc* de pacientes del grupo placebo de 2 ensayos clínicos<sup>15</sup>, en los que se asocia a un incremento de las infecciones pulmonares, sin mejoría en la progresión de la enfermedad, mortalidad o descenso de la FVC.

Como conclusión, en la era del tratamiento antifibrótico consolidado en FPI, el avance en el conocimiento de los complejos mecanismos que subyacen en la aparición de la fibrosis pulmonar nos permite ya una mejor aproximación diagnóstica y abre un amplio campo de desarrollo de nuevos y más específicos tratamientos.

## Bibliografía

1. Armstrong HF, Podolanczuk AJ, Barr RG, Oelsner EC, Kawut SM, Hoffman EA, et al. Serum matrix metalloproteinase-7, respiratory symptoms, and

- mortality in community-dwelling adults: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 en prensa. Disponible en: [www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201701-0254OC](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201701-0254OC)
2. Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, Paradelo M, Brito-Zerón P, Prieto-González S, et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine*. 2016;95:e2573.
  3. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:745-52.
  4. Gruden JF. CT in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and beyond. *Am J Roentgenol*. 2016;206:495-507.
  5. Mai C, Verleden SE, McDonough JE, Willems S, de Wever W, Coolen J, et al. Thin-section CT features of idiopathic pulmonary fibrosis correlated with micro-CT and histologic analysis. *Radiology*. 2017;283:252-63.
  6. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: Evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01011-2016>.
  7. Brownell R, Kaminski N, Woodruff PG, Bradford WZ, Richeldi L, Martinez FJ, et al. Precision medicine: The new frontier in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1213-8.
  8. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1423-8.
  9. Daccord C, Maher TM. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Research*. 2016;5(F1000 Faculty Rev):1046.
  10. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:548-56.
  11. Wijsenbeek M, van Manen M, Bonella F. New insights on patient-reported outcome measures in idiopathic pulmonary fibrosis: Only PROMises. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:434-41.
  12. Borie R, Justet A, Beltramo G, Manali ED, Pradère P, Spagnolo P, et al. Pharmacological management of IPF. *Respirology*. 2016;21:615-25.
  13. Kreuter M, Bonella F, Maher TM, Costabel U, Spagnolo P, Weycker D, et al. Effect of statins on disease-related outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2017;72:148-53.
  14. Kreuter M, Wijsenbeek MS, Vasakova M, Spagnolo P, Kolb M, Costabel U, et al. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;47:1776-84.
  15. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:381-9.