

# FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Álvaro Casanova Espinosa

## RESUMEN

Dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) constituye una entidad clínica bien definida, limitada exclusivamente al pulmón, que se caracteriza por el patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU). La FPI es la EPID idiopática que mayor interés ha suscitado en los últimos años, debido a su mal pronóstico y a la ausencia de una terapia eficaz que consiga frenar su progresión. Debido a que los síntomas de la enfermedad son inespecíficos (disnea y tos seca), el diagnóstico de la FPI no siempre es fácil y suele retrasarse. Requiere la realización de una historia clínica meticulosa, y de una serie de pruebas complementarias entre las que destaca la exploración funcional respiratoria, el lavado broncoalveolar (LBA) y la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). El diagnóstico definitivo de la FPI requiere la confirmación histológica de la NIU. La interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas debe ser analizada de forma conjunta entre un neumólogo, un radiólogo y un anatomopatólogo con el fin de obtener un diagnóstico de certeza. No existe ningún tratamiento que modifique el pronóstico de la enfermedad. No obstante, la mejora en la comprensión de la patogénesis de la FPI, a partir de diferentes modelos animales y experimentales, ha permitido avanzar en la búsqueda de fármacos antifibróticos y poner en marcha ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados en esta enfermedad.

## DEFINICIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), también conocida en el pasado como alveolitis fibrosante criptogénica, es un tipo de enfer-

medad pulmonar intersticial difusa (EPID) de etiología desconocida y que se caracteriza por el patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) en una muestra de tejido pulmonar<sup>(1)</sup>. En el documento de consenso elaborado por la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) en el año 2002<sup>(2)</sup>, la FPI se engloba dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas cuya caracterización y definición han suscitado un gran interés en los últimos años.

Antes de la inclusión de la neumonía intersticial no específica (NINE) en la clasificación de las EPID idiopáticas, en el año 1998<sup>(3)</sup>, esta entidad se englobaba dentro de la FPI. Hoy en día, el principal reto diagnóstico que se nos plantea es la distinción entre la FPI (NIU) y la NINE, dadas las diferencias pronósticas y terapéuticas<sup>(4)</sup>. La supervivencia media estimada en la FPI es de 3-5 años desde el diagnóstico, con escasa o nula respuesta al tratamiento esteroideo e inmunosupresor. El pronóstico de la NINE es claramente mejor, ya que la mayoría de los pacientes se estabilizan o incluso mejoran tras el tratamiento con glucocorticoides.

La FPI es la más frecuente de las EPID, con una prevalencia estimada de 20/100.000 habitantes en varones y 13/100.000 habitantes en mujeres. En el registro llevado a cabo por el grupo EPID, de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>(4)</sup>, la FPI constituyó el 38,7% de los casos, seguida de la sarcoidosis (14,9%) y de la neumonía organizada criptogénica (NOC) (10,4%).

La etiología de la FPI es desconocida aunque se piensa que sea consecuencia de la interacción de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos. Entre los factores ambientales relacionados con la FPI, cabe

**TABLA 1.** Entidades clínicas que se asocian con el cuadro histológico de NIU

Fibrosis pulmonar idiopática
Enfermedades del tejido conectivo
Enfermedad pulmonar intersticial por fármacos
Alveolitis alérgica extrínseca crónica
Asbestosis
Síndrome de Hermansky-Pudlak

destacar el hábito tabáquico, la exposición a polvos de madera y determinados metales y algunos virus (virus de la hepatitis C, adenovirus y virus Epstein-Barr). Se ha postulado que el reflujo gastroesofágico (RGE) podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de FPI debido a que más del 80% de los pacientes con FPI presentan RGE<sup>(5,6)</sup>.

### PATOGENIA

La característica esencial de la FPI es la proliferación de fibroblastos y la acumulación anormal de moléculas de la matriz extracelular, especialmente fibras colágenas. Las teorías fisiopatológicas aceptadas en el pasado sostenían que un agente causal desconocido produciría una inflamación crónica del parénquima pulmonar que llevaría con el tiempo al desarrollo de fibrosis. Sin embargo, durante décadas se han administrado dosis altas de fármacos antiinflamatorios (corticoides) e inmunosupresores sin observarse los beneficios esperables. Estudios recientes consideran que la inflamación constituye un fenómeno secundario. Las nuevas hipótesis fisiopatológicas consideran que el acontecimiento principal en el desarrollo de la FPI es la lesión celular del epitelio alveolar, que estimula el desarrollo de la fibrosis<sup>(7)</sup>.

Se han implicado numerosas citocinas en el desarrollo de fibrosis pulmonar. Entre ellas cabe destacar el factor beta de transformación de crecimiento (TGF- $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PDGF) y, más recientemente, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)<sup>(8-10)</sup>. La liberación en exceso de estas citocinas proinflamatorias con capacidad fibrogenética conduce a la activación de focos fibroblásticos y la subsiguiente fibrosis pulmonar.

El papel de la endotelina I en la patogenia de la FPI ha sido demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. Además de su potente efecto vasoconstrictor, la endotelina I estimula la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, células claves en la formación de colágeno y matriz extracelular<sup>(11)</sup>. Las concentraciones de endotelina I están elevadas en un gran número de enfermedades como la hipertensión arterial pulmonar, las enfermedades del colágeno y la fibrosis pulmonar.

La oxidación/reducción es otro factor implicado en la patogénesis de la FPI. La marcada alteración del epitelio alveolar que se produce en la FPI se debe en parte a la liberación de radicales libres (oxidantes) por las células inflamatorias<sup>(12)</sup>. En efecto, la FPI se caracteriza por un estrés oxidativo excesivo en el tracto respiratorio inferior<sup>(13)</sup>. Además de este aumento de la oxidación, en la FPI existe un déficit de glutatión (*L-gamma-glutamyl-L-cysteinyl-glycine*, *GSH*) el mayor componente del sistema de defensa antioxidante del pulmón humano<sup>(14)</sup>.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El patrón histológico típico de la FPI es el de neumonía intersticial usual (NIU). El patrón anatomopatológico de NIU no es exclusivo de la FPI, por lo que deben descartarse otras patologías. En la tabla 1 se exponen otras entidades clínicas que se asocian con el cuadro histológico de NIU.

Dicho patrón se caracteriza por una desestructuración difusa de la arquitectura pulmonar, con áreas de fibrosis, lesiones quísticas fibróticas (áreas de “panal de abejas”) y la presencia de focos de proliferación fibroblástica<sup>(5)</sup>. La inflamación parenquimatosa suele ser leve o moderada, con infiltración de los septos alveolares por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos asociados a hiperplasia

de los neumocitos tipo II. Las lesiones son parcheadas y heterogéneas alternando zonas de pulmón normal, con áreas de inflamación, fibrosis y de proliferación fibroblástica. Esta distribución temporal de las lesiones permite diferenciarlas de otras neumonías intersticiales como la NINE, que se caracteriza por la uniformidad de las lesiones y la ausencia de focos fibroblásticos. Las alteraciones histológicas en la NIU predominan en las regiones periféricas y subpleurales.

Un problema añadido en la diferenciación de estas 2 entidades es el hecho de que un mismo paciente presente alteraciones histológicas de NIU y de NINE en las muestras de biopsia obtenidas de diferentes lóbulos o incluso en un mismo lóbulo pulmonar. Según dos estudios realizados en este campo, el diagnóstico que prevalecería en estos casos es el de NIU, ya que los pacientes con ambas alteraciones histológicas tenían la misma supervivencia que los pacientes que sólo tenían NIU<sup>(15,16)</sup>.

### CLÍNICA: SÍNTOMAS Y SIGNOS

Al igual que ocurre en el resto de enfermedades pulmonares intersticiales, en la FPI es imprescindible llevar a cabo una anamnesis exhaustiva y una historia clínica detallada. La historia familiar puede proporcionar información útil (se estima que un 5% de los pacientes con FPI tienen algún otro miembro de la familia afecto). En cuanto a la edad y al sexo, la FPI suele aparecer por encima de los 50 años y es más frecuente en varones.

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, siendo la disnea de esfuerzo el síntoma cardinal<sup>(17)</sup>. El paciente lo suele atribuir a “la edad” o “no estar en forma”. Por lo general, la disnea es lentamente progresiva, mayor de 3-6 meses de duración, lo que hace que el enfermo acuda al médico después de semanas o meses de iniciado el proceso patológico. Esto conlleva un retraso diagnóstico en la mayoría de los casos.

El otro síntoma destacado que refieren la mayoría de los pacientes es una tos seca, irri-

tativa y molesta, que no suele mejorar tras la toma de fármacos antitusígenos. En algunas ocasiones puede acompañarse de un cuadro pseudogripal con fatiga, pérdida de peso y dolores musculares y articulares. La presencia de síntomas sistémicos más específicos debe hacer sospechar diagnósticos alternativos.

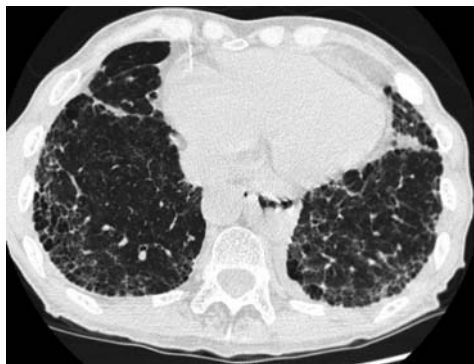
Entre los hallazgos más destacados en la exploración física se encuentran los estertores crepitantes “tipo velcro”, teleinspiratorios y de predominio bibasal, presentes en más del 80% de los casos y las acropaquias o “dedos en palillo de tambor” en el 20-50% de los casos<sup>(18)</sup>. A medida que la enfermedad progresa suelen aparecer signos de insuficiencia cardiaca derecha y de hipertensión pulmonar (cianosis, edemas, refuerzo del 2º tono cardiaco, hepatomegalia e ingurgitación yugular).

### HALLAZGOS ANALÍTICOS

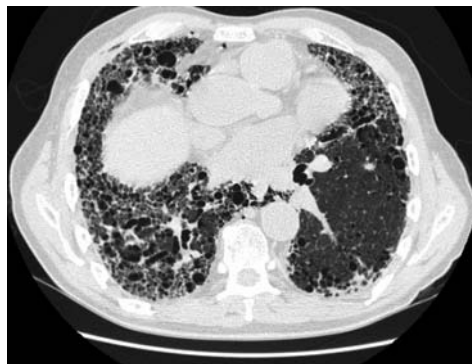
La evaluación analítica rutinaria en un paciente con sospecha de FPI no suele ser útil salvo para descartar otras causas de EPID. Puede existir elevación de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la lactato-deshidrogenasa (LDH) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Los anticuerpos antinucleares (ANAs) y el factor reumatoide son positivos en el 10-20% de los pacientes con FPI, aunque raramente a títulos altos. La presencia de ANAs a títulos altos (> 1:160) debe sugerir una enfermedad del tejido conectivo. La elevación de otros parámetros analíticos, como la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) o la creatín-fosfoquinasa (CPK) puede ser útil para sugerir diagnósticos alternativos.

### RADIOLOGÍA

La radiografía de tórax convencional (RT) muestra típicamente un patrón intersticial o infiltrados reticulonodulares de distribución bibasal y periférica (subpleural). La mayoría de los pacientes presentan una RT anormal en el momento del diagnóstico. En ocasiones, cuando se revisa de forma retrospectiva RT



**FIGURA 1.** Fibrosis pulmonar idiopática. La TACAR de tórax muestra áreas de reticulación y áreas de “panalización” de distribución periférica y bibasal.



**FIGURA 2.** Fibrosis pulmonar idiopática. La TACAR de tórax muestra una enfermedad en fase avanzada con áreas extensas de “panalización” y bronquiectasias por tracción.

antiguas de pacientes con FPI, se observa que ya presentaban opacidades reticulares bibasales incluso antes de la aparición de síntomas. Los infiltrados alveolares son raros y deben sugerir un diagnóstico alternativo como neumonía organizada criptogénica (NOC) o neumonía intersticial descamativa (NID). La afectación pleural y las adenopatías no son hallazgos comunes en la FPI. A pesar de sus limitaciones, la RT sigue teniendo utilidad en la evaluación inicial y en el seguimiento. Ante un deterioro clínico del paciente, puede poner de manifiesto un empeoramiento radiológico o identificar complicaciones como infecciones o tumores sobreañadidos.

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) se ha convertido en la prueba de imagen fundamental al ser una técnica más sensible y específica que la radiología convencional<sup>(19)</sup>. Los hallazgos característicos de la FPI en la TACAR de tórax consisten en imágenes reticulares, engrosamientos de septos, bronquiectasias por tracción e imágenes en “panal de abejas” de distribución bibasal y subpleural (Figs. 1 y 2)<sup>(20)</sup>. Estas alteraciones características se consideran criterio diagnóstico. La sensibilidad diagnóstica de esta técnica en la FPI oscila en torno al 90%. El patrón en vidrio deslustrado suele ser mínimo o estar ausente. La presencia de áreas extensas de

vidrio deslustrado debe sugerir otro diagnóstico, particularmente la NID, la NOC, la NINE o la neumonitis por hipersensibilidad (NH). Áreas extensas de panalización son propias de la FPI, siendo raras en otras neumoopatías intersticiales. Cuando no están presentes los hallazgos radiológicos característicos de la FPI, puede resultar indistinguible de la NINE. Así, en el 20-25% de los pacientes con FPI, los hallazgos radiológicos son similares a los de la forma fibrótica de la NINE. La extensión de las alteraciones de la TACAR de tórax se correlaciona con las alteraciones funcionales respiratorias, en especial con la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)<sup>(21)</sup>.

## EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) tienen como objetivo fundamental cuantificar la afectación fisiopatológica, orientar el pronóstico, controlar la evolución de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. Las PFR son inespecíficas desde un punto de vista etiológico. Las alteraciones funcionales típicas de la FPI consisten en un patrón ventilatorio restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares tanto dinámicos como estáticos (capacidad vital, CVF y capacidad

pulmonar total). En pacientes fumadores con enfisema asociado los volúmenes pulmonares pueden ser normales o estar aumentados. La DLCO está disminuida y la DLCO corregida con el volumen alveolar (KCO) suele estar normal o levemente disminuida. La gasometría arterial basal es normal en las fases iniciales de la enfermedad. La hipoxemia puede aparecer durante el esfuerzo y en reposo, en las fases avanzadas de la enfermedad. El gradiente alveolo-arterial de oxígeno tiende a incrementarse a medida que progresa la enfermedad. La prueba de la marcha de los 6 minutos es útil para valorar la capacidad respiratoria durante el ejercicio y la evolución de la enfermedad. Cuando la CVF es menor del 50 % del valor predicho y la DLCO cae por debajo del 45 % del valor predicho, suelen incrementarse las resistencias vasculares y cabe esperar hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* crónico.

### LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar (LBA) realizado a través de la fibrobroncoscopia es una técnica sencilla y útil en el diagnóstico de las EPID<sup>(22)</sup>. En la FPI, las alteraciones del LBA no se consideran diagnósticas por sí solas. En el recuento celular del LBA suele existir un exceso de neutrófilos asociado a un incremento leve o moderado de eosinófilos. La linfocitosis no es típica de la FPI y, cuando es mayor de un 20 %, debe sugerir un diagnóstico alternativo como la NINE, NH, NOC o sarcoidosis. Del mismo modo, un incremento excesivo de los eosinófilos (mayor del 20 % del total de células) deber hacer sospechar una enfermedad eosinofílica pulmonar.

### BIOPSIA PULMONAR

La biopsia pulmonar quirúrgica, ya sea por videotoracosocopia o por minitoracotomía, se considera el método definitivo en el diagnóstico de la FPI. Se recomienda obtener muestras de más de un lóbulo pulmonar. La rentabilidad de la biopsia pulmonar es muy alta, siendo la mayoría de los casos correctamente diagnosticados tras su realización.

Pero, ¿cuándo y en qué pacientes debe realizarse una biopsia pulmonar quirúrgica? La respuesta a esta cuestión no es uniforme y depende de los protocolos de referencia de los distintos grupos, en base a su propia experiencia. Nuestra recomendación es individualizar cada caso según el estado clínico del paciente y las teóricas ventajas terapéuticas de tener un diagnóstico de certeza.

### ENFOQUE DIAGNÓSTICO

En la figura 3 se expone un algoritmo diagnóstico secuencial de la FPI. Ante la sospecha diagnóstica de FPI, debe realizarse una historia clínica meticulosa para descartar otras entidades que cursan con un cuadro clínico y radiológico similar (EPID asociada a conectivopatía, NH, asbestosis, etc.). La radiografía de tórax, los análisis sanguíneos, la fibrobroncoscopia con LBA y las pruebas funcionales respiratorias son imprescindibles en la orientación diagnóstica inicial y ayudan a descartar otras patologías. El siguiente escalón diagnóstico lo constituye la TACAR de tórax. El patrón radiológico característico, sumado a los criterios diagnósticos de la ATS/ERS (Tabla 2) permite establecer el diagnóstico de FPI con una fiabilidad superior al 90 %. Sin embargo, el diagnóstico definitivo o de certeza requiere la confirmación histológica de NIU. Cuando el patrón radiológico no es típico de FPI, la biopsia pulmonar quirúrgica es estrictamente necesaria para establecer el diagnóstico.

### PRONÓSTICO

Dentro de las neumopatías intersticiales idiopáticas, la FPI es la de peor pronóstico. Trabajos clásicos sobre supervivencia, como el llevado a cabo por el grupo del Royal Brompton Hospital de Londres en 1980, estimaban una supervivencia de un 50 % a los 5 años y de un 25 % a los 8 años. El 57 % de los pacientes tratados con corticoides manifestaba una mejoría subjetiva de su disnea y, en un 17 %, se constató una mejoría objetiva adicional<sup>(17,23)</sup>. La revisión *a posteriori* de las muestras anatomopatológicas de este y otros estudios realizados en las

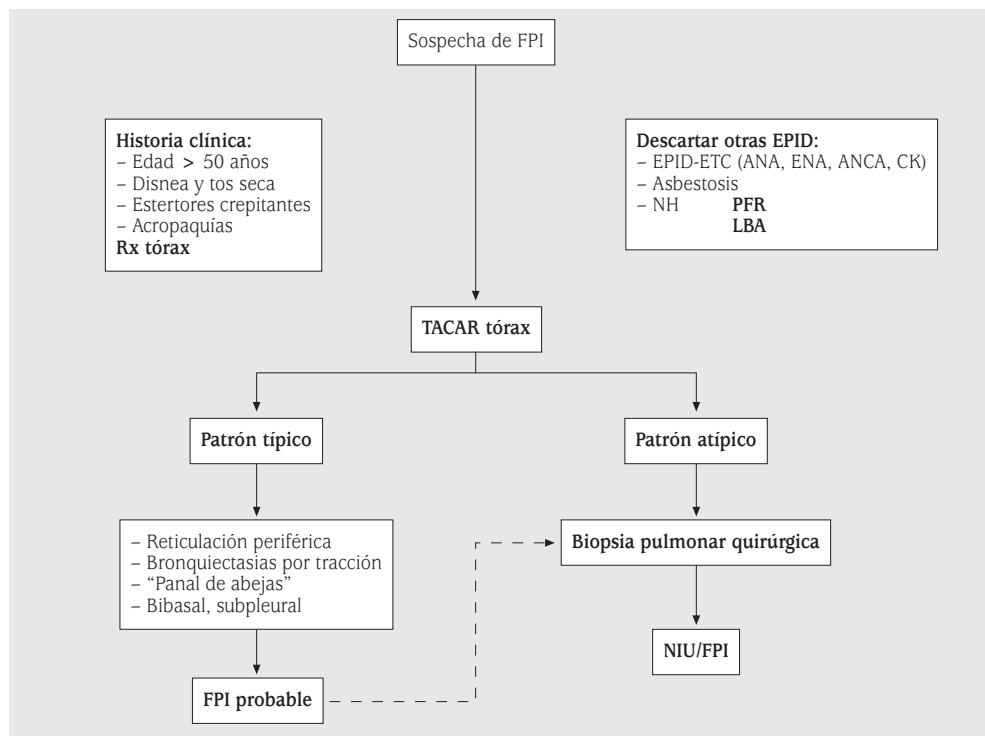


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de la FPI.

décadas de los 70, 80 y 90 ha puesto de manifiesto que incluían un grupo heterogéneo de pacientes con patología intersticial pulmonar diferente a la FPI/NIU, con mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento corticoideo, tales como la NINE, la NID, la NH o la EPID asociada a las enfermedades del tejido conectivo.

Desgraciadamente hoy día sabemos que la FPI es una enfermedad progresiva y letal, con un pronóstico infausto y que conduce a la muerte del paciente en la mayoría de los casos. En trabajos recientes, la supervivencia media estimada desde el diagnóstico de los pacientes con FPI es inferior a 3 años, significativamente peor que en otros subgrupos de neumoopatías intersticiales crónicas<sup>(24,25)</sup>.

Se han estudiado algunos factores predictores de la evolución de la enfermedad. Una mayor afectación de CVF y de la DLCO en el momento del diagnóstico se asocia a una menor supervivencia. Collard et al. demost-

ron cómo los cambios en variables clínicas y fisiológicas a lo largo del tiempo predecían supervivencia en la FPI<sup>(26)</sup>. Para ello analizaron los volúmenes pulmonares (FVC, TLC) y la DLCO de 81 pacientes con FPI en el momento del diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses, concluyendo que los cambios en estos parámetros pulmonares constituyen predictores estadísticamente significativos de supervivencia en FPI, lo que proporciona a los clínicos una información pronóstica más precisa que el análisis único de los valores basales. La extensión de las áreas de reticulación y de panalización en la TACAR de tórax constituyen un factor independiente de mortalidad en los pacientes con FPI<sup>(27)</sup>.

## TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento que modifique el pronóstico de la enfermedad. Además, se puede afirmar que no hay evidencia sufi-

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos de la FPI

**En los pacientes con la presencia de NIU en la biopsia pulmonar deben cumplirse los siguientes criterios:**

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases: aumento de AaPO<sub>2</sub> en reposo o durante el ejercicio o disminución de la DLCO
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TAC

**En los pacientes sin biopsia pulmonar y sin enfermedades inmunodepresivas deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores:**

***Criterios mayores***

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases: aumento de AaPO<sub>2</sub> en reposo o durante el ejercicio o disminución de la DLCO
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TAC
- Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que sugieran un diagnóstico alternativo

***Criterios menores***

- Edad superior a los 50 años
- Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso no explicada por otra causa
- Duración de los síntomas superior a 3 meses
- Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes

ciente que justifique el uso rutinario de ningún esquema terapéutico en el manejo de la FPI.

**Tratamiento clásico de la FPI**

Las teorías fisiopatológicas clásicas consideraban que la inflamación pulmonar crónica era el paso previo al desarrollo de fibrosis. Por este motivo durante las últimas décadas el tratamiento de la FPI se ha basado en el uso de fármacos antiinflamatorios (corticosteroides) asociados o no a inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida). Sin embargo, a pesar de este tratamiento, la mayoría de los pacientes experimentan un deterioro clínico progresivo que les conduce a la muerte en un periodo relativamente corto de tiempo.

El documento de consenso elaborado por la ATS y la ERS en el año 2000 estableció como recomendación el uso de corticoides asociados a azatioprina o ciclofosfamida en

el tratamiento de la FPI (Tabla 3)<sup>(28,29)</sup>. De los escasos trabajos publicados, el único prospectivo con resultado positivo en términos de supervivencia en la FPI fue el llevado a cabo por Raghu et al.<sup>(30)</sup>. Compararon la asociación de azatioprina y prednisona frente al tratamiento con prednisona. Aunque la muestra fue pequeña, consiguieron demostrar un aumento ligero de la supervivencia en el subgrupo de azatioprina, cuando se ajustaba por edad.

La azatioprina es más utilizada que la ciclofosfamida debido a su mejor tolerabilidad y menor número de efectos secundarios. Una vez iniciado el tratamiento deben realizarse controles analíticos periódicos con medición de las enzimas hepáticas (transaminasas) dado el riesgo de hepatotoxicidad. Los corticoides presentan una gran morbilidad. Pueden producir, entre otros, osteoporosis, ganancia de peso, hiperglucemia y cataratas.

**TABLA 3.** Tratamiento “clásico” de la FPI**Glucocorticoides (prednisona o equivalente)**

- 0,5 mg/kg de peso/día, vía oral, 4 semanas
- 0,25 mg/kg de peso/día, vía oral, 8 semanas
- Disminuir la dosis hasta 0,125 mg/kg de peso/día o 0,25 mg/kg de peso/días alternos

**Asociar azatioprina o ciclofosfamida**

- Azatioprina (2-3 mg/kg de peso/día)
  - Dosis inicial: 25-50 mg/día
  - Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas
  - Dosis máxima: 150 mg/día
- Ciclofosfamida (2 mg/kg de peso/día)
  - Dosis inicial: 25-50 mg/día
  - Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas
  - Dosis máxima: 150 mg/día

A la espera de la realización de un nuevo documento de consenso, es recomendación de los autores individualizar cada caso, valorando, en consonancia con el paciente, los riesgos y beneficios del tratamiento convencional ya que ante la ausencia de ensayos clínicos controlados con corticoides, azatioprina y ciclofosfamida, no existe evidencia suficiente que justifique su uso de forma rutinaria en el tratamiento de la FPI.

Otros fármacos como la D-penicilamina, el clorambucil o el metotrexato sólo se han utilizado en casos aislados por lo que se desconoce su verdadera eficacia.

**Fármacos antioxidantes (N-acetilcisteína)**

Al igual que ocurre en otras enfermedades pulmonares como asma y EPOC, en la FPI se ha observado un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes, a favor de los primeros. Este excesivo estrés oxidativo va a ser clave en el daño celular epitelial que se produce en la patogenia de esta enfermedad<sup>(31)</sup>.

El efecto antioxidante de la N-acetilcisteína (NAC) se ha demostrado tanto *in vitro* como *in*

*vivo*<sup>(32-34)</sup>. El estudio IFIGENIA (*Idiopathic pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual*) analizó el efecto a lo largo de un año de la NAC administrada por vía oral, a dosis altas (600 mg tres veces al día), asociada al tratamiento clásico con corticoides y azatioprina. En el grupo control administraron corticoides, azatioprina y placebo. No se obtuvieron diferencias en cuanto a mortalidad. Cuando se analizaron variables funcionales respiratorias, se obtuvieron resultados beneficiosos en el grupo NAC (había una reducción relativa de un 9% en la pérdida de CVF y una reducción relativa de un 24% en la pérdida de la DLCO)<sup>(35)</sup>.

Estos resultados ponen de manifiesto que en los pacientes tratados con corticoides y azatioprina, la adición de NAC a dosis altas (600 mg tres veces al día) preserva mejor la función pulmonar en los pacientes con FPI que la terapia clásica sola, con un excelente perfil de cumplimentación y seguridad.

**Fármacos antifibróticos**

Actualmente se considera que el acontecimiento principal en el desarrollo de la FPI es la lesión celular del epitelio alveolar, que estimula el desarrollo de fibrosis, y que la inflamación representa un proceso secundario. En el desarrollo de la fibrosis pulmonar intervienen numerosas citocinas, como la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor beta de transformación del crecimiento (TGF- $\beta$ ). La liberación de estas citocinas proinflamatorias con capacidad fibrogenética en las fases iniciales de la FPI hace que un objetivo lógico del tratamiento sea una actuación directa en ese nivel.

La mejora en la comprensión de la patogénesis de la FPI ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas en la búsqueda de fármacos con propiedades antifibróticas y poner en marcha ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados en esta enfermedad. En la tabla 4 se exponen los ensayos clínicos en fase II/III



**TABLA 4.** Ensayos clínicos actuales en FPI

Ensayo	Diana	Variables primarias
<b>Fase III</b>		
Pirfenidona (CAPACITY)	TGF- $\beta^1$ , PDGF <sup>2</sup>	Cambio en CVF <sup>5</sup>
Bosentán (BUILD 3)	Endotelina	Tiempo de supervivencia sin progresión
<b>Fase II</b>		
Etanercept	TNF- $\alpha^3$	Seguridad y eficacia calidad de vida
Mesilato de imatimib	TGF- $\beta$ , PDGF	Progresión de la enfermedad
Tetratiomolibdato	TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$	Seguridad, cambios en CVF y DLCO <sup>6</sup>
BIBF 1120	VEGF <sup>4</sup> , PDGF	Cambios en CVF

<sup>1</sup>TGF- $\beta$ : factor transformador de crecimiento beta; <sup>2</sup>PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; <sup>3</sup>TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; <sup>4</sup>VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; <sup>5</sup>CVF: capacidad vital forzada; <sup>6</sup>DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

que se están llevando a cabo actualmente en la FPI<sup>(56)</sup>.

- Fármacos anti-TNF- $\alpha$ : el TNF- $\alpha$  es liberado por los macrófagos alveolares y los linfocitos T. Promueve la inflamación crónica e induce la proliferación de los fibroblastos. Varios grupos han demostrado que el TNF- $\alpha$  se sintetiza y excreta en exceso en la FPI, tanto en modelos animales como en humanos<sup>(57)</sup>. Un estudio con una molécula inhibidora del TNF- $\alpha$  (etanercept) sobre la seguridad y eficacia en la FPI está actualmente en curso.
- Interferón gamma-1b (INF- $\gamma$ 1b): el INF- $\gamma$  es una citocina pleiotrópica con efectos antifibróticos, tales como la inhibición de la proliferación fibroblástica y de la síntesis de colágeno, los cuales se deben en parte a su capacidad de bloquear el TGF- $\beta$ . Varios estudios preliminares analizaron los efectos del INF- $\gamma$ 1b en la FPI, con resultados esperanzadores, sobre todo en los pacientes con una afectación funcional menor (CVF > 55% y DLCO > 35%) en el momento del diagnóstico<sup>(58,59)</sup>. Recientemente han sido presentados los resultados del ensayo clínico en fase III con INF- $\gamma$ 1b en la FPI (estudio INSPIRE) en el que par-

ticiparon 826 pacientes con FPI con una afectación leve-moderada. El INF- $\gamma$ 1b no demostró aumentar la supervivencia. Por lo tanto, su uso no está justificado hoy en el tratamiento de la FPI.

- Pirfenidona: la pirfenidona (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone) inhibe la proliferación fibroblástica y la formación de colágeno de una manera dosis dependiente. Reduce la producción de determinadas citocinas profibróticas como el TNF- $\alpha$ , el TGF- $\beta$  y el PDGF. Los resultados de 3 estudios clínicos preliminares en humanos con pirfenidona en la FPI<sup>(40-42)</sup> han permitido que se ponga en marcha el ensayo clínico en fase III denominado CAPACITY (*Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes*) con la participación de varios centros españoles. En mayo de 2007 concluyó el periodo de randomización. El objetivo primario del estudio es evaluar el cambio absoluto de la CVF desde el inicio hasta la semana 60<sup>a</sup>.
- BIBF 1120: el BIBF 1120 es un potente inhibidor de los receptores tirosín-kinasas del VEGF y del PDGF. Estudios *in vitro* e *in vivo* han sugerido beneficios de esta molécula en FPI. Un estudio en fase II con BIBF 1120

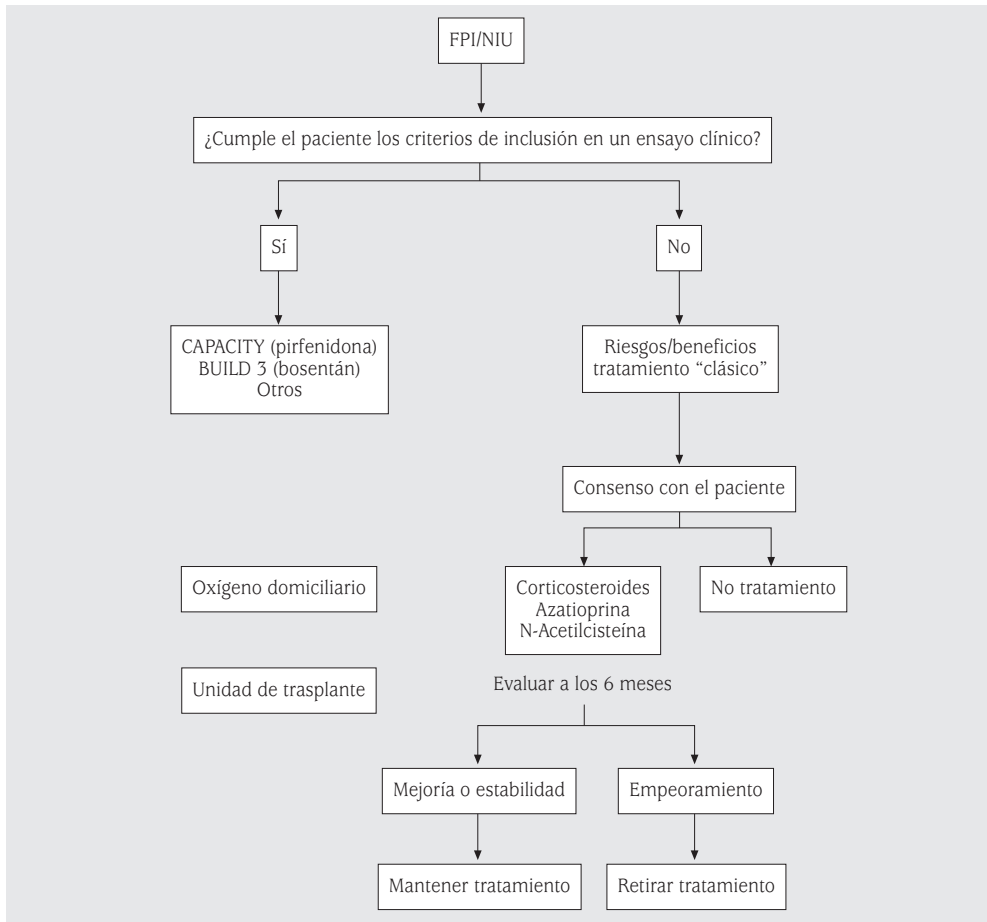


FIGURA 4. Algoritmo terapéutico de la FPI.

(randomizado, doble-ciego, controlado con placebo) va a iniciarse en un futuro próximo.

- Antagonistas de la endotelina I (bosentán): además de su potente efecto vasoconstrictor, la endotelina I es una molécula con fuertes efectos fibrogénicos como la inducción de proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, células responsables de la síntesis de matriz extracelular<sup>(45)</sup>. La endotelina I se encuentra elevada en los pulmones de los pacientes con FPI. Actualmente se está llevando a cabo el ensayo clínico BUILD 3 (efectos del bosentán sobre la morbilidad y mortalidad en

pacientes con FPI). Se trata de un estudio en fase III, randomizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo primario es demostrar si el bosentán retrasa el tiempo de empeoramiento de la enfermedad y disminuye la mortalidad de los pacientes con FPI.

### Estrategias futuras

Otras vías antifibróticas incluyen la inhibición de la apoptosis epitelial y la capacidad de influir en los mecanismos implicados en la correcta reparación epitelio-mesénquimal. En este sentido, es posible hipotetizar que la administración de mitógenos de células epitelia-

les alveolares puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la fibrosis. En lo que respecta a la genética y, si bien diferentes estudios indican que la FPI es una enfermedad poligénica, lo que dificulta la identificación de dianas moleculares para futuras genoterapias, sigue siendo en la actualidad una vía abierta de investigación. El papel de las células troncales y su posible implicación en la regeneración del epitelio alveolar de la mano, tal vez, de la llamada clonación terapéutica, constituye otra estrategia de futuro<sup>(44-46)</sup>.

### Enfoque terapéutico actual en la FPI

En la figura 4 se expone el algoritmo terapéutico de la FPI. Una vez establecido el diagnóstico, ante la ausencia de evidencia científica que justifique el uso de un determinado fármaco en la FPI, se recomienda revisar si el paciente cumple los requisitos necesarios para participar en cualquiera de los ensayos clínicos experimentales en curso<sup>(47)</sup>. En caso de que el paciente no cumpla los criterios de inclusión, no desee participar o no tenga accesibilidad a un centro con un ensayo clínico en curso, debe analizarse detalladamente, de acuerdo con el paciente, los riesgos y beneficios del tratamiento clásico. En caso de iniciar dicho tratamiento administraremos azatioprina, prednisona y NAC según las dosis establecidas en el consenso, monitorizando la función pulmonar a los 6 meses. Si se objetiva mejoría o estabilidad clínica y funcional respiratorias, mantendremos dicho tratamiento. Si el paciente experimenta empeoramiento, se recomienda su retirada. La oxigenoterapia domiciliar se indicará cuando sea necesario y a los pacientes seleccionados se les remitirá a una unidad de trasplante pulmonar.

### BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 646-64.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 277-304.
3. Katzenstein AL, Myers IL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance and pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1301-15.
4. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report of the incidence of interstitial lung disease in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 64-70.
5. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1804-8.
6. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 136-42.
7. Selman S, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolution hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 136-51.
8. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1995; 331: 1286-92.
9. Abdollahi A, Li M, Ping G, Plathow C, Domhan S, Kiessling F, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2005; 201: 925-35.
10. Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *The Journal of Immunology.* 2005; 175: 1224-31.
11. Shi-When X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodelling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 417-25.
12. Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 1987; 79: 1665-73.
13. Saleh D, Barnes PJ, Giaid A. Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1763-9.

14. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 370-2.
15. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1722-27.
16. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2004; 125: 522-6.
17. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax.* 1980; 35: 171-80.
18. Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas. *Med Clín (Barc).* 2003; 121: 389-95.
19. Orens JB, Kazerooni EA, Martínez FJ, Curtis JL, Gross BH, et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest.* 1995; 108: 109-15.
20. Staples CA, Muller NL, Vedral S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional and radiologic findings. *Radiology.* 1987; 162: 377-81.
21. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, et al. Pulmonary function test and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 431-6.
22. Davis GS. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 1994; 15: 37-60.
23. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax.* 1980; 35: 593-9.
24. Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. A population based cohort study. *Chest.* 1998; 113: 396-400.
25. Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston ID. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: response to treatment and survival. *Thorax.* 2007; 62: 62-6.
26. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 538-42.
27. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 488-93.
28. Johnson MA, Kwan S, Snell NJC, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1989; 44: 280-8.
29. Zisman DA, Lynch JP III, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martínez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest.* 2000; 117: 1619-26.
30. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 291-6.
31. Kinnula VL, Fattman CL, Tan RJ, Oury TD. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 417-22.