



REVISIÓN

Importancia del diagnóstico precoz en fibrosis pulmonar idiopática

Importance of early diagnosis in idiopathic pulmonary fibrosis

Autores: Fernández Francés J

Sección de Neumología. Hospital de Guadalajara. Guadalajara.

Resumen:

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad fibrosante pulmonar, poco frecuente, que provoca de forma variable limitación al esfuerzo, alteración ventilatoria, insuficiencia respiratoria progresiva y finalmente la muerte.

Desde la introducción de fármacos antifibróticos que son capaces de alterar el deterioro funcional progresivo propio de la enfermedad adquiere vital importancia un diagnóstico en las fases más iniciales posibles, a fin de que este beneficio se traduzca en mayor supervivencia y calidad de vida para los pacientes con FPI.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Antifibróticos.

Resume:

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a rare pulmonary fibrosing disease that causes variable limitation of effort, ventilatory disturbance, progressive respiratory failure and finally death.

Since the introduction of antifibrotic drugs that are capable of altering the progressive functional deterioration characteristic of the disease, a diagnosis is vitally important in the most initial phases possible, so that this benefit translates into greater survival and quality of life for patients with FPI.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis; Antifibrotic.

Introducción:

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad fibrosante pulmonar, poco frecuente, que provoca, de forma variable, limitación al esfuerzo, alteración ventilatoria, insuficiencia respiratoria progresiva y finalmente la muerte. Los síntomas cardinales son disnea de esfuerzo y tos, suele haber acropaquias, crepitantes tipo velcro en las bases pulmonares y un deterioro, a veces lento, otras acelerado, de la función pulmonar. Radiológicamente se caracteriza por una afectación intersticial reticular que afecta con preferencia a las regiones basales y periféricas del pulmón de forma parcheada, con progresiva presencia de distorsión de la arquitectura pulmonar, fibrosis y panalización. La supervivencia media actualmente se sitúa entre los 2 y los 5 años tras el diagnóstico^{1,2}.

Desde la introducción de fármacos antifibróticos que son capaces de alterar el deterioro funcional progresivo propio de la enfermedad, adquiere vital importancia un diagnóstico en las fases más iniciales posibles, a fin de que este beneficio se traduzca en mayor supervivencia y calidad de vida para los pacientes con FPI. En adelante se revisan los retos diagnósticos y los potenciales beneficios de un diagnóstico precoz en la FPI³.

Diagnóstico:

A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y en la estrategia diagnóstica, es frecuente que se produzca una diferencia de tiempo, a veces larga, entre las primeras manifestaciones de la enfermedad y el diagnóstico. En base a datos procedentes de registros internacionales, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo oscila entre 1.5 y 2 años^{4,5}. Este retraso supone una pérdida de oportunidad importante a la hora de evitar la pérdida de función pulmonar que caracteriza a esta enfermedad. Por eso se considera de la mayor importancia encontrar medidas que permitan un diagnóstico más temprano. Se ha sugerido que la auscultación de crepitantes tipo velcro en las bases pulmonares, dato clínico altamente ligado a la presencia de fibrosis, permite detectar precozmente la enfermedad². No obstante, este dato se interpreta comúnmente como inespecífico, se administran tratamientos sintomáticos y se retrasa la realización de pruebas radiológicas y la derivación al neumólogo. El diagnóstico de FPI se hace en virtud de la presencia de hallazgos compatibles en tomografía computarizada de alta resolución o, en ausencia de hallazgos radiológicos específicos, en la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en una biopsia pulmonar^{1,6}. Por otro lado, no pocos centros carecen de equipos multidisciplinares (considerado el patrón oro en el diagnóstico) y menos

aún de la posibilidad de practicar biopsias pulmonares quirúrgicas, por otra parte no siempre posible por edad y/o comorbilidad, por lo que se precisa remitir al paciente a unidades especializadas. No es raro, por tanto, que el diagnóstico de certeza de esta enfermedad sufra un retraso de varios meses o un año.

Otra posible estrategia se basa en el empleo de marcadores séricos de FPI. El conocimiento cada vez más preciso de la patogenia del proceso permite abrir esta posibilidad, aunque la evidencia disponible hasta ahora acerca de un marcador sérico es poco convincente⁷.

En general, los biomarcadores estudiados pertenecen a alguna de estas 5 categorías:

- Procedentes del epitelio alveolar. Son marcadores de lesión o disfunción epitelial. Se han estudiado los siguientes:

1. Krebs von den Lungen-6 Antigen (KL-6). Glicoproteína expresada en la membrana extracelular de los neumocitos tipo II. Promueve la migración, proliferación y supervivencia de los fibroblastos. Su elevación en sangre se asocia con mala evolución, aunque no se ve modificada por el tratamiento con pirfenidona o nintedanib.
2. Proteínas del surfactante A y D. Componentes del surfactante producidas por los neumocitos tipo II, forman parte de los mecanismos de defensa pulmonar. Están elevadas en pacientes con FPI y podrían jugar un papel protector, pues hay datos que indican que protegen frente a la fibrogénesis disminuyendo la acumulación de colágeno y favoreciendo la apoptosis de los fibroblastos. Su aumento se correlaciona con la mortalidad.

- Marcadores de fibrogénesis y remodelado extracelular:

1. Metaloproteinasas de matriz 1 y 7 (MMP 1 y MMP 7). Proteinasas zinc-dependientes que intervienen en la degradación y remodelado de la matriz extracelular. La más estudiada es la MMP-7, cuya elevación se asocia a progresión acelerada y peor supervivencia.
2. Lysyl Oxidase-like 2 (LOXL2) and Periostin. LOXL2 juega un papel en el remodelado y en la fibrogénesis. La periostina es una proteína de la matriz extracelular que interviene en la fibrogénesis; se ha demostrado su presencia en los focos fibroblásticos. Ambas están elevadas en pacientes con FPI y se asocian con mayor progresión de enfermedad.

- Quimiocinas:

1. Ligando de la quimiocina CC 18 (CCL18). Pequeña proteína producida por los macrófagos que actúa como quimiotáctico para diferentes células inflamatorias. Se correlaciona con la función pulmonar y con el pronóstico y, lo más importante, se ha visto que el tratamiento con pirfenidona suprime la expresión de CCL18 en los macrófagos, lo que lo convierte en uno de los más

prometedores marcadores para monitorizar la respuesta al tratamiento.

2. Interleucina 8 (IL8). Potente quimiotáctico para los neutrófilos, se correlaciona con la función pulmonar y con la supervivencia.
3. Moléculas de adhesión y factores de crecimiento.
4. YKL-40. Proteína que regula la proliferación y supervivencia celular. Su mecanismo de acción no es bien conocido, aunque parece tener un efecto pro-mitogénico para los fibroblastos. No es específico de FPI pero se asocia con mal pronóstico.
5. Factor de crecimiento insulina-like tipo 2 (IGFBP2). Miembro de la familia de los factores de crecimiento insulina-like, participa en la proliferación y diferenciación celular. Tanto el IGFBP1 como el IGFBP2 están aumentados en pacientes recién diagnosticados de FPI y sus valores disminuyen en pacientes tratados con anti-fibróticos, aunque no se correlacionan con la función pulmonar.
6. Moléculas de adhesión intracelular 1 y 2 (ICAM 1 e ICAM 2). Están elevadas en pacientes con FPI y se correlacionan con la difusión de monóxido de carbono.
7. Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Glicoproteína que se expresa en las células epiteliales y una de las dianas del nintedanib, se asocia con peor función pulmonar y peor supervivencia.

- Células circulantes:

1. Las células T también están implicadas en la patogenia de la FPI. La semaforina 7a, una proteína de membrana expresada en la superficie de las células T activadas, regula las respuestas inflamatorias a través de la quimiotaxis de macrófagos y regula la producción de colágeno por los fibrocitos. La expresión de semaforina 7a está incrementada en las células T activadas de pacientes con FPI.
2. Los fibrocitos circulantes CD45+ Col-1+ son células progenitoras mesenquimales circulantes procedentes de la médula ósea con capacidad para diferenciarse a fibroblastos y miofibroblastos. Se ha visto incremento de células en pacientes con FPI y si alcanzan más de un 5% del total de leucocitos en sangre periférica, la supervivencia es peor.

En general, la evidencia disponible indica que, aunque se relacionan con el pronóstico, no son útiles como marcador de actividad ni como predictor de respuesta al tratamiento. Su papel en el diagnóstico precoz ha sido poco estudiado.

Beneficios del diagnóstico precoz:

La naturaleza irreversible de la enfermedad refuerza la necesidad de un diagnóstico precoz, máxime desde que se dispone de fármacos modificadores de la progresión. En un estudio prospectivo en un único centro se

encontró que el retraso en el diagnóstico es un factor de mal pronóstico, independientemente de la edad o la función pulmonar del paciente⁸. Por lo tanto, un diagnóstico y un tratamiento precoces son cruciales para mejorar el pronóstico de la FPI.

Dos fármacos antifibróticos, pirfenidona y nintedanib, han demostrado reducir significativamente el deterioro funcional propio de la FPI^{9,10}. Incluso hay evidencia de que el beneficio de administrar el tratamiento a pacientes con la función pulmonar más preservada, o lo que es lo mismo, en fases más precoces de la enfermedad, aporta el mismo beneficio que hacerlo en etapas más avanzadas^{11,12}. El argumento de esperar a ver la evolución en pacientes con deterioro lento de la función pulmonar es inconsistente, dado que, en mayor o menor medida, todos los pacientes progresan y todos pueden sufrir eventos que empeoren súbitamente su función pulmonar -exacerbaciones agudas-, que también se ven reducidas por los tratamientos antifibróticos. Disponemos ya de datos fiables de pacientes en la vida real procedentes de registros prospectivos multicéntricos que confirman que los pacientes que reciben tratamiento antifibrótico tienen mayor supervivencia y mayor supervivencia antes de trasplante comparados con los pacientes no tratados, independientemente de su función pulmonar inicial¹³.

De la misma forma, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para control del reflujo gastroesofágico, presente en una mayoría de pacientes con FPI, se asocia con una menor progresión de la enfermedad y mayor supervivencia¹⁴. Sin embargo, la recomendación sobre tratamiento antiácido no está libre de controversia, debido a posibles efectos adversos en forma de mayor incidencia de neumonías¹⁵, por lo que se reclama desde las sociedades científicas la realización de ensayos clínicos controlados que aclaren esta cuestión.

Por último, el diagnóstico precoz permitiría aumentar la eficacia de otras medidas terapéuticas no farmacológicas, como la rehabilitación. Se ha demostrado que a quien más beneficia esta medida es a los enfermos con mejor función pulmonar¹⁶, por lo que algunas sociedades científicas ya incluyen entre sus recomendaciones la de remitir a los pacientes con FPI a unidades de rehabilitación en el momento del diagnóstico².

Recientemente se ha publicado la carta europea del paciente con FPI, a fin de identificar las necesidades de los pacientes¹⁷. La mayoría de ellos solicitan un diagnóstico precoz, mayor comunicación acerca de su proceso, información fiable y veraz, mejor y más eficaz acceso a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y enfoque global en los cuidados médicos.

Bibliografía:

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018, 198: e44-e68.
2. National Clinical Guideline Centre (UK) Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis: idiopathic pulmonary fibrosis. London: Royal College of Physicians (UK). 2013).
3. Molina-Molina M, Aburto M, Acosta O, Ancochea J et al: Importance of early diagnosis and treatment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*, 2018;12:7, 537-539.
4. Schoenheit G, Becattelli I, Cohen AH. Living with idiopathic pulmonary fibrosis: an in-depth qualitative survey of European patients. *Chron Respir Dis*. 2011;8:225-231.
5. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, et al. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulm Med*. 2018;18:9.
6. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. 2017;5:61-71.
7. Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2017;195:273-280.
8. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:842-847.
9. Richeldi L, Cottin V, Du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2017;113:74-79.
10. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:33-41.
11. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK et al: Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48: 843-851.
12. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax*. 2017;72:340-346.
13. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J*. 2017;49:1601592.
14. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1390-1394.
15. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 381-389.
16. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, et al. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med*. 2012;106:429-435.
17. Bonella F, Wijsenbeek M, Molina-Molina M, et al. European idiopathic pulmonary fibrosis patient charter: a missed opportunity. *Eur Respir J*. 2016;48(283):LP-284.