

## Estado actual del tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

C. Agustí y A. Xaubet

Servicio de Neumología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, que se caracteriza por su mal pronóstico, ya que la supervivencia media de los pacientes es de sólo 4-5 años<sup>1</sup>. Aunque en los últimos años se han producido notables avances en los métodos diagnósticos y en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad, no se han establecido pautas terapéuticas eficaces que mejoren su pronóstico<sup>2</sup>.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de FPI, debe tomarse la decisión de si debe o no instaurarse un tratamiento farmacológico y, en este caso, qué pauta terapéutica utilizar<sup>3</sup>. Los glucocorticoides han sido y siguen siendo el fármaco más utilizado en el tratamiento inicial, aunque suelen ser eficaces en sólo el 20-30% de los casos<sup>4,5</sup>. En un artículo de revisión en el que se analiza el tratamiento con glucocorticoides en 598 pacientes con FPI, se observó que los criterios y métodos utilizados para iniciar el tratamiento y valorar su eficacia eran muy variables. En la mayoría de los casos las dosis iniciales de glucocorticoides utilizadas eran elevadas (1 mg/kg/día), aunque sólo resultaron eficaces en el 23% de los casos<sup>6</sup>.

La deficiente respuesta al tratamiento con glucocorticoides y los efectos secundarios a su administración han promovido la utilización de inmunosupresores. En realidad, estos fármacos se han empleado desde hace años en el tratamiento de la FPI<sup>7</sup>. Sin embargo, la mayor parte de los trabajos publicados se refieren a estudios no controlados, en los que se valora su eficacia en un reducido número de pacientes. Sólo 2 estudios prospectivos, aleatorizados y doble ciego, han analizado la utilidad de los inmunosupresores como tratamiento inicial. En ellos se compara la eficacia de los glucocorticoides a altas dosis frente a la ciclofosfamida o la azatioprina, asociadas a glucocorticoides a dosis bajas<sup>8,9</sup>. En ambos estudios, la utilización de los inmunosupresores se acompañó de una moderada mejoría de los parámetros funcionales respiratorios y de un aumento en la supervi-

vencia. Sin embargo, Van Oortegem et al<sup>10</sup> han observado que cuando los glucocorticoides no son eficaces a los 3-6 meses de tratamiento, la adición de ciclofosfamida no aporta ningún beneficio adicional. Actualmente, la asociación de inmunosupresores y glucocorticoides suele utilizarse como una alternativa al tratamiento inicial o cuando los glucocorticoides no son eficaces y la mayoría de autores prefiere la azatioprina a la ciclofosfamida debido a los menores efectos secundarios que ocasiona<sup>7</sup>. En algunas enfermedades autoinmunes se ha comprobado la eficacia de la ciclofosfamida a dosis elevadas por vía intravenosa. Baughman et al<sup>11</sup> utilizaron esta estrategia terapéutica en un grupo de pacientes con FPI y observaron una mejoría de la función respiratoria y la posibilidad de suprimir los glucocorticoides en algunos casos. Sin embargo, la eficacia de este régimen terapéutico no se comparó con la de otros fármacos. Otros fármacos como la ciclosporina y la ribavirina solamente se han utilizado en casos aislados, por lo que no se conoce su verdadera eficacia<sup>12-14</sup>.

El papel de los fármacos antifibróticos solamente se ha evaluado en pocos pacientes y de forma retrospectiva<sup>15</sup>. La colchicina inhibe la secreción de factores de crecimiento responsables de la proliferación de fibroblastos y, por tanto, podría ser un fármaco a considerar en el tratamiento de la FPI. Douglas et al<sup>16</sup> compararon la eficacia de la colchicina con la de los glucocorticoides y no observaron ninguna diferencia en la evolución de la enfermedad, aunque los efectos secundarios a la administración de colchicina fueron leves y menos frecuentes que los de los glucocorticoides. Otros agentes antifibróticos, como el interferón- $\gamma$ , los análogos de la hidroxiprolina o la pirfenidona, aún están en fase experimental<sup>17,18</sup>.

Por otra parte, no es infrecuente que algunos pacientes con FPI estén asintomáticos y presenten sólo alteraciones funcionales respiratorias de leve intensidad en el momento del diagnóstico. Este hecho y los efectos secundarios de los fármacos utilizados en la FPI plantean la cuestión de si estos pacientes deben recibir tratamiento. En este sentido, Johnston et al<sup>19</sup> han descrito que, en Gran Bretaña, el 48% de los pacientes con FPI no recibe tratamiento inicial y Wilson et al<sup>20</sup> han observado que algunos pacientes permanecen estables clínicamente sin recibir ningún tipo de tratamiento. De acuerdo con estas observaciones, existe la tendencia a no tratar a

Trabajo realizado con una beca I+D. PM 96-0055 del Ministerio de Educación y Cultura.

Correspondencia: Dr. C. Agustí.  
Servicio de Neumología. Hospital Clínic i Provincial.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido: 29-6-98; aceptado para su publicación: 7-7-98.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 517-519)

estos pacientes e iniciar el tratamiento farmacológico sólo cuando aparezcan síntomas o alteraciones radiográficas o funcionales respiratorias indicativas de progresión de la enfermedad.

En definitiva, los datos expuestos en los párrafos anteriores demuestran que no está definida cuál es la mejor estrategia terapéutica en los pacientes con FPI. Ello puede ser debido, en parte, a dos factores. En primer lugar, existe la posibilidad de que la etiología de la FPI no sea la misma en todos los pacientes, por lo que la evolución y el pronóstico podrían ser diferentes. En segundo lugar, no se conocen con certeza los factores que predicen el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Los resultados de los estudios que han analizado el valor pronóstico de los parámetros clínicos y funcionales respiratorios son controvertidos, debido al pequeño número de pacientes estudiado, al análisis conjunto de pacientes con FPI junto a otros con fibrosis pulmonar asociada a enfermedades del colágeno y al diferente período de seguimiento<sup>21</sup>. Es conocido que el mejor factor pronóstico en la FPI es la presencia de cambios inflamatorios en las muestras de parénquima pulmonar obtenidos por biopsia abierta<sup>22,23</sup> y se ha sugerido que el 20-30% de los casos que responden al tratamiento con glucocorticoides serían los que presentan cambios inflamatorios evidentes en el tejido pulmonar<sup>24,25</sup>. Sin embargo, es habitual que no se disponga de muestras de biopsia de todos los pacientes, como lo demuestra el hecho de que en los 1.022 pacientes incluidos en los estudios más relevantes sobre la FPI, sólo se había practicado biopsia pulmonar abierta en el 38% de los casos<sup>25</sup>. La TC torácica de alta resolución (TCAR) ha representado un avance significativo en el estudio de la FPI, ya que permite definir la extensión y las características de las lesiones parenquimatosas. Las imágenes en vidrio deslustrado son indicativas de la presencia de inflamación en el parénquima pulmonar y las imágenes reticulares de la presencia de fibrosis<sup>26</sup>. Wells et al<sup>27</sup> y Gay et al<sup>23</sup> han observado que la mayor extensión de las imágenes en vidrio deslustrado y la menor extensión de las imágenes reticulares en la TCAR se asocian a una mejor respuesta al tratamiento y a una mayor supervivencia. En nuestra opinión, y de acuerdo con estas observaciones, la mejor forma para determinar la eficacia del tratamiento farmacológico en la FPI sería realizar estudios con un número elevado de pacientes, utilizando la combinación de dos o más fármacos, y teniendo en cuenta los hallazgos de la TCAR en el momento del diagnóstico para valorar la respuesta terapéutica.

Actualmente, y hasta que no se conozca la eficacia de nuevas pautas terapéuticas, se sigue recomendando utilizar los glucocorticoides como tratamiento inicial. Si a los 3-6 meses no se obtiene una buena respuesta terapéutica o aparecen efectos secundarios a los glucocorticoides es aconsejable añadir azatioprina. En los pacientes en los que las dosis elevadas de corticoides estén contraindicadas, puede utilizarse la asociación de azatioprina con dosis bajas de glucocorticoides como tratamiento inicial. En los pacientes clínicamente estables y con alteraciones leves de la exploración funcional respiratoria debe valorarse la posibilidad de no administrar

ningún tipo de tratamiento e iniciarlo solamente cuando exista evidencia de progresión de la enfermedad. Los parámetros más útiles para valorar la respuesta al tratamiento son la exploración funcional respiratoria y el grado de disnea. En cambio, no existe evidencia de que la TCAR deba practicarse de forma sistemática para determinar la evolución de la enfermedad<sup>28</sup>. Por último, cabe comentar que el trasplante pulmonar es una opción terapéutica para los pacientes con mala evolución a pesar del tratamiento farmacológico. En los pacientes con FPI, la supervivencia después del trasplante es del 60% al año y del 50% a los 3 años<sup>29-31</sup>.

El desarrollo de nuevos fármacos se basa, teóricamente, en los últimos avances en el conocimiento de los mecanismos inflamatorios responsables de la aparición de la fibrosis pulmonar. Entre estos agentes estarían los que bloquean los mediadores responsables de la acumulación de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, de la proliferación de fibroblastos y de la síntesis de colágeno. Sin embargo, hasta la actualidad, sólo se ha determinado su eficacia *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar<sup>32</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chang-Yeung M, Müller NL. Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1997; 350: 651-656.
2. du Bois RM. Diffuse lung disease: an approach to management. *Br Med J* 1994; 309: 175-179.
3. Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 915-918.
4. Johnston IDA, Gomm SA, Kalra S, Woodcock JA, Evans CC, Hind CR. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J* 1993; 6: 891-893.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-972.
6. Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1996; 110: 1.058-1.067.
7. Lynch JP, Mc Cune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.
8. Raghu G, Depasso 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: 291-296.
9. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44: 280-288.
10. Van Oortegem KB, Wallaert B, Marquette CH, Ramon P. Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1.950-1.957.
11. Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992; 1.090-1.094.
12. Alton EW, Johnson M, Turner Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989; 83: 277-279.
13. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown etiology. *Thorax* 1991; 46: 592-595.
14. Agustí C, Xaubet A, Ballester E, Prieto J, Alarcón A, Picado C. Aerosolized ribavirin in patients with advanced cryptogenic fibrosing alveolitis. A pilot study. *Thorax* 1993; 48: 68-69.

15. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a need for treatment with drugs other than corticosteroids. A role for antifibrotic agents? *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 285-287.
16. Douglas WW, Ryu JH, Bjaraker JA, Schroeder DR, Myers JL, Tazelaar HD et al. Colchicine versus prednisone as treatment of usual interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 201-209.
17. Narayanan AS, Whitley J, Souza A, Raghu G. Effect of interferon- $\gamma$  on collagen synthesis by normal and fibrotic lung fibroblasts. *Chest* 1992; 101: 1.326-1.331.
18. Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 779-785.
19. Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38-44.
20. Wilson J, Dayton C, Galvin J, Hartley P, McLennan G, Yagla S. Longitudinal stability in a subset of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A150.
21. Agustí C, Xaubet A, Agustí AGN, Roca J, Ramírez J, Rodríguez-Roisin R. Clinical assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a three years follow-up. *Eur Respir J* 1994; 7: 643-650.
22. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and dequamatve interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-809.
23. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP, Gross BH, Cascade PN et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1.063-1.072.
24. Bjaraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR et al. Prognostic significance of histiopathologic subsets in idiopathic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 100-203.
25. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1.301-1.315.
26. Agustí C, Luburich P. ¿Qué aporta la TAC de alta resolución en el estudio de las enfermedades intersticiales difusas? *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 311-313.
27. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in the fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 1.159-1.165.
28. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Barberá JA, Montón C, Ayuso MC et al. Pulmonary function tests and CT scans in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 431-436.
29. Borro JM, Morales P, Lozano C, Tarazona V, Galán G, Calvo V et al. 1990-1996: experiencia del Grupo de Trasplante Pulmonar de la Fe (Valencia). *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 438-443.
30. Morell F, Román A, Bravo C, Nicolau F, Martí S. Resultados de la evaluación de los 208 pacientes remitidos en los primeros 4 años a un programa de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 280-284.
31. Lázaro-Carrasco MT, Ussetti P, Ferreiro MJ, Carreño NC, Pablo A, García F et al. Análisis de la supervivencia del trasplante pulmonar en la Clínica Puerto de Hierro. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 285-288.
32. Goldstein RH, Fine A. Potential therapeutic initiatives for fibrogenic lung diseases. *Chest* 1995; 108: 848-855.