



## Editorial

## Actualización en neumonía intersticial con características autoinmunes

### Interstitial pneumonia with autoimmune features: An update

 Claudia Valenzuela<sup>a</sup>, Vincent Cottin<sup>b</sup> y Julio Ancochea<sup>a,\*</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> National Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Lyon University Hospitals, Department of Respiratory Medicine, Louis Pradel Hospital, Claude Bernard Lyon University and University of Lyon; INRA, Lyon, France


Distintas enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) pueden asociarse con diferente frecuencia y gravedad a una conectivopatía o enfermedad del tejido conectivo (ETC). En la actualidad, existen 3 posibles escenarios: EPID en pacientes con un diagnóstico definido de ETC, EPID como primera manifestación de una ETC o EPID con manifestaciones sutiles que sugieren un posible diagnóstico de ETC, pero cuyo diagnóstico no puede ser establecido de forma certera<sup>1</sup>. En los últimos años, a estos pacientes que no cumplían criterios diagnósticos de una ETC definida, pero que mostraban características que sugerían un proceso autoinmune subyacente se les clasificó utilizando diferentes términos como: «EPID asociada a ETC indiferenciada» (UCTD-ILD), «ETC de predominio pulmonar» o «EPID con manifestaciones de autoinmunidad», muchas veces con cierto solapamiento entre los criterios utilizados, pero sin una uniformidad clara, lo que impidió su aceptación como «entidad» de forma rotunda y su consideración como una cohorte uniforme para responder a cuestiones fundamentales que atañen a este grupo de pacientes<sup>2</sup>. Identificar una ETC en un paciente en estudio por una EPID que se considera en principio «idiopática» es siempre un reto y, sobre todo, una necesidad, si tenemos en cuenta que un diagnóstico certero tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas<sup>3,4</sup>.

Con el fin de dar respuesta a la necesidad de unificar la nomenclatura y los criterios utilizados para definir a este grupo de pacientes y favorecer la investigación se propuso recientemente por un grupo de trabajo de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) la terminología de Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF)<sup>2</sup>. Los criterios diagnósticos propuestos fueron: la presencia de neumopatía intersticial (por tomografía axial computarizada torácica de alta resolución [TACAR] o por biopsia pulmonar quirúrgica), la exclusión de una etiología alternativa y no cumplir criterios de una ETC definida con, al menos, la coexistencia de 2 de los siguientes dominios: clínico, serológico y morfológico<sup>2</sup>.

Desde la publicación de este documento en 2015, varios estudios han intentado «reclasificar» diferentes cohortes de pacientes utilizando los criterios diagnósticos propuestos para IPAF. La mayoría son estudios retrospectivos, especialmente en pacientes con diagnóstico de neumonías intersticiales idiopáticas (NII) o UCTD-ILD.

En el estudio de Oldham et al., 144 de 422 pacientes cumplían criterios de IPAF. Dentro de ellos se pudieron identificar distintos subgrupos. Aquellos sujetos con patrón de neumonía intersticial usual (NIU) mostraron peor pronóstico, con una supervivencia similar a la de los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (en la TACAR, 54,6% presentaban patrón de NIU y, en la biopsia pulmonar quirúrgica, el 73,5% de los 83 pacientes biopsiados). Las «IPAF no NIU» presentaron un pronóstico más favorable, similar a las EPID asociadas a la ETC<sup>5</sup>.

En otra serie retrospectiva francesa de 778 pacientes con EPID, 426 fueron clasificados como NII, 167 EPID asociada a una ETC definida y 57 pacientes clasificados como IPAF (7,3%). En esta cohorte no se encontraron diferencias en cuanto a supervivencia a un año comparando con los pacientes con FPI. Algunas diferencias se observaron con la serie norteamericana, en cuanto al dominio clínico. En la TACAR de tórax, el 53% presentaba patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) y un 20% superposición de neumonía organizada (NO)/NINE. Solo el 28% de los pacientes tenían un patrón de NIU en la TACAR<sup>6</sup>.

Un trabajo retrospectivo japonés reciente analizó 98 pacientes clasificados como IPAF, intentando identificar factores pronósticos en aquellos que cumplían el dominio serológico y clínico, en función de la presencia de autoanticuerpos (AC) específicos y patrones radiológicos en la TACAR de tórax. El 20,4% presentaban un patrón radiológico de NO, 63 pacientes (64,3%) patrón de NINE y un 15,3% patrón de superposición NO/NINE. Con relación a los AC, los pacientes fueron divididos en 5 grupos: IPAF con AC relacionados con esclerosis sistémica (SS-Ac), IPAF con anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) positivos, grupo con AC anti-tRNA sintetasa positivos, grupo IPAF con anticuerpos anti-SSB positivos, y otros IPAF (donde se incluyeron aquellos con positividad a dos tipos de AC específicos). Los pacientes con patrón radiológico de NINE tenían significativamente peor supervivencia que aquellos con patrón NO/NINE o NO, al igual que aquellos IPAF

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [j.ancochea@separ.es](mailto:j.ancochea@separ.es) (J. Ancochea).

con SS-Ac positivo comparados con otros grupos de IPAF con otros AC. Tras un seguimiento medio de 4,5 años, el 12,2% (12 pacientes) se diagnosticaron de una ETC definida<sup>7</sup>.

En nuestra opinión, unificar esta cohorte de pacientes con datos de un proceso autoinmune subyacente bajo el término IPAF, supone un avance considerable. De hecho, los estudios que van apareciendo aplicando estos criterios muestran que existe una gran heterogeneidad dentro de este grupo, que podría permitir establecer diferentes «fenotipos IPAF» con diferente pronóstico y abordaje terapéutico. Hoy día no está claro cómo tratar a los pacientes etiquetados de «IPAF», existiendo una tendencia que apoya la utilización de corticosteroides e inmunosupresores basada en los «datos de autoinmunidad» que presentan, aunque con la identificación de «fenotipos más fibróticos», que no responden a este enfoque terapéutico convencional, habría que explorar el papel de los fármacos antifibróticos en este subgrupo de pacientes. Actualmente hay 2 ensayos clínicos en marcha en EPID fibróticas no FPI para valorar la eficacia y la seguridad frente a placebo de pirfenidona (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03099187) y nintedanib<sup>8</sup>, en los que se pueden incluir pacientes clasificados de IPAF.

A día de hoy, la IPAF debería ser vista como un «diagnóstico en progresión» (working diagnose) más que como una entidad «completamente definida» que durante el seguimiento podría terminar formando parte de 2 grandes grupos: el de las ETC definidas y el de aquellas IPAF con características y pronóstico similares a la FPI. Es necesario profundizar en este tema y redefinir los criterios actuales para hacer todavía más homogénea esta clasificación. Utilizarla de forma adecuada y consensuada nos permitirá realizar un

correcto seguimiento de estos pacientes y poder dar respuestas en un futuro próximo a todas las cuestiones pendientes. En investigación clínica, ello nos permitirá unificar mejor a los pacientes de cara a su inclusión en ensayos clínicos de forma más homogénea para probar nuevas y más eficientes estrategias terapéuticas.

## Bibliografía

1. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology*. 2016;21:245-58.
2. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46:976-87.
3. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:705-11.
4. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143:814-24.
5. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2016;47:1767-75.
6. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, Ginoux M, Khouatra C, Spagnolo P, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med*. 2017;123:56-62.
7. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, et al. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med*. 2017;17:111.
8. Flaherty K, Brown K, Wells A, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Res*. 2017;4:e000212, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2017>