



Artículo Especial

Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva



María Molina-Molina^{a,b,*}, Ivette Buendia-Roldan^c, Diego Castillo^{b,d}, Fabian Caro^e,
Claudia Valenzuela^{b,f} y Moisés Selman^c

^a Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar (UFIP), Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, UB, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

^c Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas», Ciudad de México, México

^d Servicio de Neumología, Hospital de Sant Pau i Santa Creu, Barcelona, España

^e Enfermedades Pulmonares Intersticiales, Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Buenos Aires, Argentina

^f Unidad de EPID, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de diciembre de 2021

Aceptado el 10 de diciembre de 2021

On-line el 5 de enero de 2022

Palabras clave:

Fibrosis pulmonar

Fibrosis progresiva

Antifibrótico

R E S U M E N

Además de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) desarrollan fibrosis pulmonar, lo cual ocurre en una proporción variable en función de la entidad. Este componente fibrótico puede progresar a pesar de las medidas terapéuticas adoptadas, lo que se conoce como fibrosis pulmonar progresiva (FPP). En este contexto, la FPP no es una entidad *per se* sino una condición clínica o comportamiento común que pueden desarrollar diferentes EPID fibrosantes, la cual compromete el pronóstico del paciente. La FPP se identifica por criterios de empeoramiento clínico, fisiológico y/o radiológico durante el seguimiento del paciente. Ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con FPI o EPID no-FPI progresiva han demostrado que el tratamiento con medicamentos antifibróticos, sea nintedanib o pirfenidona, enlentece su progresión. Actualmente, se abre una nueva era en el manejo clínico de este subgrupo de pacientes y una ventana de oportunidad para investigar incógnitas aún existentes.

© 2022 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnostic and Therapeutic Developments in Progressive Pulmonary Fibrosis

A B S T R A C T

In addition to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), other diffuse interstitial lung diseases (ILD) are also associated with pulmonary fibrosis and occur in a variable proportion of patients, depending on the entity. The name given to this fibrotic component, that may progress despite treatment, is progressive pulmonary fibrosis (PPF). In this context, PPF is not an entity *per se* but a common clinical condition or behavior that may occur in association with different types of fibrosing diffuse ILDs, compromising patient prognosis. PPF is identified from worsening clinical, physiological, and/or radiological criteria during patient follow-up. Randomized clinical trials in patients with IPF or progressive non-IPF ILD have shown that treatment with antifibrotic drugs, either nintedanib or pirfenidone, slows progression. We are seeing the start of a new era in the clinical management of this subgroup of patients, offering the perfect opportunity for exploring still uncharted territories.

© 2022 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Pulmonary fibrosis

Progressive fibrosis

Antifibrotics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariamolinamolina@me.com (M. Molina-Molina).

Orígenes y definición

Concepto 1: fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar es la consecuencia de la acumulación descontrolada de matriz extracelular en el parénquima pulmonar que dificulta el intercambio de gases¹⁻⁶. Cuando esta alteración afecta progresivamente a más unidades alvéolo-intersticiales, el pulmón pierde su estructura y función, lo que lleva a insuficiencia respiratoria y muerte¹. El componente fibrótico está siempre presente en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad provocada por una respuesta epitelial aberrante, pero aparece en una proporción variable en otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) como consecuencia de la falta de control de la respuesta inflamatoria exagerada durante el desarrollo de la enfermedad⁷. La existencia del componente fibrótico pulmonar se puede sospechar al identificar ciertas características clínicas y funcionales, signos radiológicos y/o histológicos específicos⁵⁻¹² (tabla 1). Ante un paciente con EPID fibrótica las principales opciones diagnósticas son, además de la FPI: 1) neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (NHf), 2) EPID fibrótica asociada a enfermedad autoinmune sistémica (EAS), principalmente artritis reumatoide y esclerosis sistémica; 3) EPID asociadas a la exposición de polvos inorgánicos (neumoconiosis), como la asbestosis; 4) neumonía intersticial no específica fibrótica (NINEf); 5) EPID no clasificable (EPIDnc)⁵⁻¹². Aunque menos frecuentemente, otras EPID pueden presentar fibrosis pulmonar o evolucionar a ella (fig. 1). Para un diagnóstico de certeza y tratamiento óptimo inicial de cualquier EPID fibrótica, resulta indispensable la evaluación multidisciplinar con el análisis de los patrones radiológicos (\pm histológicos), y la evaluación rigurosa de causas o asociaciones mediante una anamnesis detallada y pruebas serológicas exhaustivas¹. Si a pesar de ello la probabilidad o confianza diagnóstica no supera el 50% para una entidad específica, o no es posible realizar un diagnóstico provisional a través de las exploraciones necesarias por el estado clínico del paciente, el caso se cataloga como EPIDnc fibrótica, esto es, a una neumopatía intersticial difusa fibrótica que no se puede clasificar en ninguna entidad específica de acuerdo con las herramientas actuales utilizadas para el diagnóstico¹³.

Gracias a los avances en el estudio genético de las últimas 2 décadas se han identificado variantes genéticas que incrementan el riesgo o que, incluso por sí solas, pueden causar el desarrollo de fibrosis pulmonar (entre otras afectaciones orgánicas o tisulares) y que pueden heredarse, por lo que con frecuencia se presentan en un contexto familiar¹⁴. Entre ellas destacan el síndrome de Hermansky-Pudlak (albinismo y fibrosis pulmonar), síndromes teloméricos (disqueratosis congénita, enfermedades hematológicas y hepáticas, signos de envejecimiento prematuro, cáncer y fibrosis pulmonar), y aquellas provocadas por defectos del surfactante (enfermedad respiratoria en edad temprana, infecciones por déficit inmune, cáncer, proteinosis alveolar y fibrosis pulmonar).

Concepto 2: fibrosis pulmonar progresiva

En los últimos años se han utilizado diferentes términos para referirse a aquellos pacientes con EPID que presentan empeoramiento y progresión del componente fibrótico pulmonar; tales como EPID fibrótica progresiva, fenotipo fibrosante progresivo o fibrosis pulmonar progresiva (FPP). Consideramos que el término FPP sería el más apropiado ya que, de forma directa y simple, engloba la definición completa de esta condición, sin entrar en las posibles discrepancias científicas que el término «fenotipo» puede asociar. La FPP es una característica clínica evolutiva común para diferentes tipos de EPID fibrótica, no es pues un diagnóstico o

Tabla 1

Signos asociados a la existencia de fibrosis pulmonar

Clinica	Crepitantes tipo velcro bibasales Agregación familiar
PFRs	Disminución de la CVF y/o TLC Relación VEF ₁ /CVF > 0,8 (en ausencia de obesidad, alteración de caja torácica o enfermedad neuromuscular)
TCAR tórax	Reticulación o engrosamiento septal (no nodular) Bronquiectasias traccionales Panalización Reducción del volumen pulmonar (asociado a alguno de los signos previos)
Biopsia pulmonar	Depósito de colágena Micropanalización Focos fibroblásticos

Los signos clínicos que alertan sobre la posible existencia de fibrosis pulmonar o EPID fibrosante ante un paciente con disnea de esfuerzo progresiva y patrón intersticial en la radiografía de tórax son la existencia de otros familiares afectados de fibrosis pulmonar (agregación familiar), la auscultación de crepitantes secos tipo velcro, deterioro de la CVF, TLC o ambas, así como coeficiente VEF₁/CVF > 0.8 (en ausencia de otras causas que puedan alterar estas variables como obesidad, malformaciones de caja torácica, engrosamiento pleural o enfermedades neuromusculares). Una vez se realiza la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax, la observación de engrosamiento septal, bronquiectasias de tracción, bronquioloectasias o panalización, lo que se suele asociar con reducción del volumen pulmonar. Entre estos signos, la panalización ha demostrado ser un cambio radiológico irreversible. Aunque las imágenes de la TCAR tórax son altamente sensibles, el engrosamiento de septos y las bronquiectasias traccionales se pueden observar en procesos inflamatorios. En casos en los que esté indicado y sea posible realizar biopsia pulmonar, la observación de desestructuración del parénquima con depósito de colágena define la existencia de fibrosis, y en algunos casos se puede observar micropanalización y focos fibroblásticos. La histología confirma la existencia de fibrosis pulmonar.

CVF: capacidad vital forzada; PFRs: pruebas funcionales respiratorias; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; TLC: capacidad pulmonar total; VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

entidad clínica *per se*⁵⁻¹⁴. Engloba a pacientes con FPI, el prototipo de FPP, pero también otras EPID fibróticas no-FPI que progresan a pesar del tratamiento instaurado en función del origen. El porcentaje de pacientes que presentan FPP para cada EPID fibrótica se desconoce, pero recientes estudios basados en estimaciones reportan gran variabilidad (2,2-28%), siendo más frecuente en EPIDnc fibrótica y menos común en sarcoidosis fibrosante^{7,12} (fig. 1). En la práctica clínica, nos referiremos a pacientes que presentan una EPID determinada que cumple criterios de FPP (p. ej.; *paciente con NHf que cumple criterios de fibrosis pulmonar progresiva*).

La FPI es progresiva e irreversible por naturaleza, con una supervivencia media estimada de 4-5 años desde el diagnóstico¹. Tras más de 3 décadas de investigación traslacional, ha habido grandes avances en el conocimiento y manejo de esta enfermedad entre los que destacan¹⁻⁴:

- 1) Identificación de mecanismos fibrogénicos susceptibles de ser regulados *in vitro* e *in vivo*, y desarrollo de nuevos fármacos que actúan sobre estos mecanismos patogénicos para inhibir la fibrosis². Actualmente existen 2 fármacos anti-fibróticos indicados y aprobados para estos pacientes, nintedanib y pirfenidona, los cuales demostraron beneficio en ensayos clínicos controlados¹.
- 2) Mejoras en el manejo clínico, incluyendo diagnóstico de certeza, identificación de factores de mal pronóstico, optimización del seguimiento y tratamiento integral¹.

La FPP en EPID no-FPI comparte rasgos clínicos, pronósticos e incluso patogénicos con la FPI, por lo que muchos de los avances conseguidos en FPI se han aplicado a la FPP no-FPI⁹⁻¹³. De esta forma, los criterios de progresión de la fibrosis pulmonar, inicialmente evaluados y establecidos para FPI (descenso de la capacidad

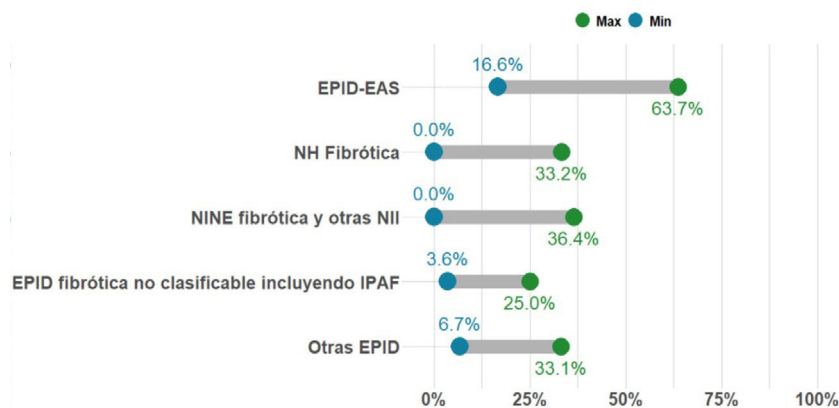


Figura 1. Porcentaje de casos con EPID no-FPI que presentan fibrosis pulmonar progresiva. La proporción de pacientes con EPID fibrótica en una unidad multidisciplinaria EPID es variable. Sin embargo, la entidad más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que es además siempre progresiva por naturaleza. En la presente gráfica se resume el rango de los porcentajes publicado hasta la actualidad en pacientes con diferentes tipos de EPID fibrótica no-FPI que progresan, entre las que se encuentra la neumonitis por hipersensibilidad fibrosante o crónica (NHf), las formas fibróticas de EPID asociada a enfermedad autoinmune sistémica (EPID-EAS), la neumonía intersticial no específica idiopática fibrosante (NINEf) y la EPID no clasificable. En el grupo de otras EPID que presentan fibrosis pulmonar progresiva destacan neumoconiosis (incluido asbestosis), sarcoidosis fibrosante, fibrosis pulmonar asociada a tabaco, y fibroelastosis pleuropulmonar. Otras entidades que pueden presentar esta característica, pero con menor frecuencia son neumonía organizativa criptogénica (NOC), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía intersticial inducida por fármacos o tras infección respiratoria (incluyendo COVID-19), o formas fibróticas de histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL). Finalmente, las EPID monogénicas o hereditarias, todas ellas ultra-raras, pueden comenzar con fibrosis pulmonar entre los 20-50 años, progresar, y frecuentemente asociar alteraciones en otros órganos o sistemas.

vital forzada [CVF] y difusión pulmonar de monóxido de carbono [DLCO], incremento de los signos fibróticos en la TCAR de tórax) también se han utilizado desde hace años en la práctica clínica para identificar progresión en otras EPID no-FPI^{5,6,8}. La disminución de la CVF es un criterio de progresión y predictor de mortalidad validado en FPI y en otras EPID fibróticas, como la NHf¹⁰ y EPID fibrótica asociada a artritis reumatoide o esclerosis sistémica¹¹.

Un estudio que comparó la evolución de pacientes en la rama placebo de los ensayos clínicos INPULSIS (pacientes con FPI) e INBUILD (pacientes con EPID fibróticas no-FPI en progresión) demostró que la tasa de caída anual de la CVF era muy similar (–221,0 ml/año y –192,9 ml/año, respectivamente; $p = 0,19$), así como la proporción de pacientes que presentó deterioro > 10 o $> 5\%$ de la CVF a los 12 meses¹¹. En este contexto, entidades como la NHf, EPID-EAS, la NINEf, entre otras, con potencial para mejorar o estabilizarse con el manejo apropiado, pueden presentar FPP a pesar del tratamiento anti-inflamatorio, inmunosupresor o eliminación del agente causal^{5–10} (fig. 1). La mitad de los pacientes con FPP incluidos en el ensayo clínico INBUILD presentaban NHf o FP-EAS.

La progresión de la fibrosis pulmonar o FPP puede evidenciarse en cualquier momento; puede observarse desde el diagnóstico, o bien el paciente puede presentar un curso estable o con cierta mejoría, y meses o años más tarde presentar progresión.

Aunque los criterios definitorios son motivo de debate en estos momentos y requerirán un consenso internacional, en términos generales la FPP se identifica cuando el paciente presenta como mínimo 2 de los siguientes cambios:

- 1) Empeoramiento de los síntomas respiratorios (tos/disnea), sin otra causa o disfunción añadida.
- 2) Disminución del 5-10% en la capacidad vital forzada (CVF, % absoluto) y/o disminución de $\geq 10\%$ en la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, % absoluto).
- 3) Incremento de las imágenes radiológicas fibrosantes y/o aparición de imágenes que previamente no existían (fig. 2).

El período de seguimiento en el que estos cambios deben objetivarse para determinar FPP no está claramente establecido, y puede ser variable. En la mayoría de los casos el empeoramiento se consigna a los 6-12 meses, pero se debe resaltar que antes de este

período puede existir progresión fibrótica. Lo importante es identificar este evento lo antes posible.

Mecanismos patogénicos de la fibrosis pulmonar progresiva

Los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la progresión de la fibrosis pulmonar siguen siendo motivo de investigación. Independientemente del origen o causa de la fibrosis pulmonar, una vez se establece y progresa, este fenómeno se retroalimenta y puede avanzar a pesar de atacar o evitar los factores inductores^{15,16}. Existen varios factores de riesgo ambientales y del huésped que podrían tener un papel relevante^{17–30}. Estudios iniciales sugieren que los niveles de contaminación del aire podrían contribuir en la progresión de estas enfermedades, aunque sigue sin conocerse a través de qué mecanismo³⁶. Entre los factores intrínsecos al paciente destacan las alteraciones genéticas y los mecanismos asociados al envejecimiento acelerado^{17,19–29}. El envejecimiento es un proceso biológico complejo caracterizado por múltiples alteraciones incluyendo inestabilidad genómica, senescencia celular, acortamiento de los telómeros, disfunción mitocondrial y reprogramación epigenética entre otras¹⁹. Varios de estos mecanismos han sido descritos en diferentes EPID fibróticas y se asocian a progresión de fibrosis^{2,20,21}. Un reciente estudio experimental ha demostrado que la senescencia de células epiteliales alveolares tipo II es suficiente para iniciar FPP con alteraciones patológicas similares a la neumonía intersticial usual (NIU)²². El desarrollo de senescencia también se ha descrito en fibroblastos, lo que podría contribuir en la resistencia de estas células a la apoptosis y en otras características pro-fibróticas^{23,24}. A través de una novedosa técnica de secuenciación de RNA en células individuales (*single-cell RNA seq*) se ha demostrado que en FPP aparecen subpoblaciones activadas de células epiteliales, fibroblastos y macrófagos con perfil profibrótico que podrían favorecer el punto de «no retorno» y la progresión irreversible en estas enfermedades^{25–27}. Finalmente, numerosos estudios han demostrado que la rigidez de la matriz extracelular acumulada en los sitios de lesión desempeña un papel crítico en la progresión^{28,29}. Esta matriz rígida, estimula la actividad de los fibroblastos a través de retroalimentación positiva incluyendo la activación y liberación de TGF β , el cual, a su vez, activa varias vías de señalización, estimulando la expresión de genes pro-fibróticos, resultando un circuito profibrótico progresivo^{28–30}.

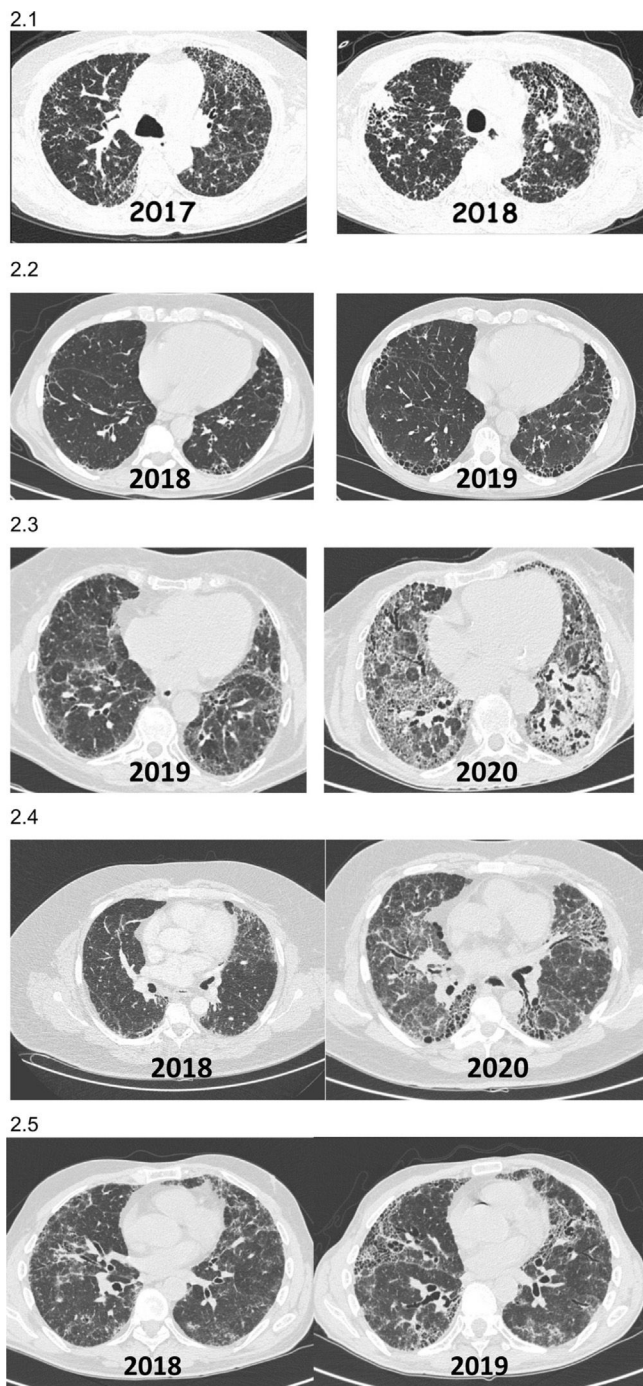


Figura 2. Ejemplos radiológicos (TCAR tórax) de pacientes con EPID fibrótica no-FPI que presentan FPP durante el evolutivo clínico. 2.1) Paciente con neumonitis por hipersensibilidad diagnosticada en el 2017 que mostró al año una importante progresión de sus lesiones tomográficas y reducción funcional pulmonar. 2.2) Paciente con artritis reumatoidea asociado a EPID fibrótica (NIU) diagnosticada en el 2018 con progresión de la fibrosis en las tomografías al año, con incremento de síntomas respiratorios a pesar de encontrarse en remisión articular con metotrexate + abatacept. 2.3) Paciente con síndrome de Sjögren asociado a EPID fibrótica diagnosticada en el 2019 con progresión de las lesiones en la tomografía y disminución de función respiratoria al año a pesar de micofenolato mofetil + prednisona. 2.4) Paciente con fibrosis pulmonar secundaria a EPID no clasificable que presenta progresión de la fibrosis a los 24 meses del diagnóstico. 2.5) Paciente con neumonitis por hipersensibilidad crónica fibrosante que empeora clínica y radiológicamente a pesar de evitar exposición, tratamiento corticoideo y micofenolato, tras 12 meses del diagnóstico.

Manejo de la fibrosis pulmonar progresiva

Factores de riesgo

Identificar factores predictivos de FPP sigue siendo objeto de intensa investigación. En el momento del diagnóstico de la EPID no existen características que permitan identificar con precisión quién va a presentar FPP. Sin embargo, existen algunos rasgos clínicos y biológicos que se han asociado a un incremento de riesgo de progresión como son el tabaquismo activo, la presencia de un patrón de NIU radiológico o histológico, así como la existencia de agregación familiar en la historia clínica o la disfunción telomérica^{17,31–42}.

El patrón de NIU consistente engloba la presencia de engrosamiento reticular de distribución subpleural, bronquiectasias de tracción y panalización, con mayor predominio en los lóbulos inferiores y escaso o ausente vidrio deslustrado¹. Este patrón radiológico es característico en FPI, pero también se puede identificar en otras EPID fibróticas¹. En casos con artritis reumatoide se ha demostrado que los pacientes que presentan NIU tienen más probabilidad de progresión y muerte^{31,32}. Un estudio reciente que evaluó 1.330 pacientes con EPID fibrótica de diferente etiología, incluyendo NHf, EPID-EAS, FPI y EPIDnc, demostró que la existencia de panalización, presente en el 42,0, 41,9, 37,6 y 28,6%, respectivamente, se asociaba mayor mortalidad³³. Por otro lado, hace algunos años se sugirió que la abundancia de focos fibroblásticos en la biopsia pulmonar, que son característicos en la NIU, pero también se pueden identificar en otros patrones histológicos como la NHf, podría ser un factor pronóstico³⁴. Sin embargo, este hallazgo no ha sido rigurosamente confirmado³⁵.

Se entiende como agregación familiar o fibrosis pulmonar familiar la existencia de 2 o más pacientes con fibrosis pulmonar en la misma familia, lo que se asocia con mayor probabilidad de alteraciones genéticas, disfunción telomérica y posibilidad de herencia de la enfermedad³⁶. Los telómeros son complejos nucleoprotéicos localizados en los extremos cromosómicos que se acortan con cada división celular y su acortamiento progresivo se asocia con procesos de envejecimiento^{36–40}. El acortamiento telomérico acelerado o prematuro contribuye al desarrollo de enfermedades degenerativas como la FPI^{36–38}. Una reducción severa de la longitud telomérica se correlaciona con peor pronóstico en FPI, pero también en EPID no clasificable con rasgos autoinmunes (IPAF), EPID-EAS y NHf^{36–42}. Además, la presencia de mutaciones en genes de telomerasa en pacientes con diferentes EPID fibróticas se correlaciona con un incremento de la mortalidad independiente de la etiología de la enfermedad de base³⁸. En este contexto, un estudio reciente ha demostrado que pacientes con EPID fibrótica no-FPI y agregación familiar presentan una supervivencia similar a los pacientes con FPI, la cual es significativamente peor que en casos con EPID fibrótica no-FPI esporádicos¹⁷.

Biomarcadores séricos en fibrosis pulmonar progresiva

Actualmente solo somos capaces de identificar FPP durante el seguimiento, de forma que hay que esperar meses para diagnosticar la existencia de progresión de la enfermedad con la realización y comparación de las exploraciones funcionales y radiológicas pertinentes⁵. En este contexto, urge contar con biomarcadores que permitan reconocer que el paciente empeora de su fibrosis pulmonar justo en el momento que esto ocurre o, incluso, predecir aquellos casos con mayor riesgo al diagnóstico³⁰. Datos analizados de cohortes de pacientes con FPP, la mayoría retrospectivas, con un número limitado de pacientes y sin validación amplia, han

Tabla 2

Marcadores séricos evaluados que han demostrado alguna asociación con variables de progresión de fibrosis pulmonar

	Biomarcadores séricos	EPID evaluada
Disfunción epitelial	KL-6	NINE, NHf, EPID-EAS
	SP-A, SP-D, YKL-40	EPID-EAS
Remodelación MEC	sRAGE	NHf
	MMP-7, periostina	NHf, NINEf
	MMP-12, TIMP-1, CCL16, tenascina-C, PLAUR	Esclerodermia
	CA19-9, CA125, VCAM1	EPID-EAS, NH, sarcoidosis
Disregulación respuesta inmune	S100A9	NINE
	CCL2, CCL18, CXCL4, CXCL10, CX3CL1, IL6, IL2, PCR	Esclerodermia
Miscelánea	CXCL13	EPID-EAS, NHf
	Anti-MX1	NINE
	Chitotriosidasa	Sarcoidosis
	Glicoproteína HE4	FPP

CA19.9 y CA125: marcadores tumorales inespecíficos; CCL: ligando de quemoquina; CXCL: ligando de quemoquina CXC; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FP-EAS: fibrosis pulmonar asociada a enfermedad autoinmune sistémica; FPP: fibrosis pulmonar progresiva; HE4: glicoproteína 4 del epidídimo; IL: interleucina; KL-6: Krebs von den Lungen-6; MEC: matriz extracelular; MMP: metaloproteinasas; MX1: *Myxovirus 1*; NHf: neumonitis por hipersensibilidad fibrosante; NINE: neumonía intersticial no específica; PCR: proteína C reactiva; PLAUR: receptor soluble del activador del plasminógeno uroquinasa; SP-A y SP-D: proteína del surfactante-A y D; sRAGE: receptor soluble de los productos finales de glicación; S100A9: proteína A9 de unión al calcio S100; TIMP: inhibidor tisular de MMP; VCAM1: proteína 1 de adhesión celular vascular; YKL-40: proteína 1 similar a la chitinasa-3.

sugerido algunos marcadores séricos que podrían ser de ayuda para identificar pacientes con EPID fibrótica no-FPI con mayor riesgo de progresión (tabla 2)^{43–50}. Un estudio reciente objetivó que los niveles séricos de Krebs von den Lungen-6 (KL-6), una glicoproteína localizada en las células del epitelio alveolar, se encuentran significativamente elevados en pacientes con diferentes EPID fibrosantes que presentan FPP y sugirió que un valor basal de KL-6 ≥ 800 U/ml podría ser un indicador de riesgo independiente⁴⁷. Otro estudio que evaluó pacientes con EPID asociada a esclerodermia también mostró mayor progresión funcional respiratoria en pacientes con valores elevados de KL-6⁴⁸. Por otro lado, niveles séricos de glicoproteína 4 del epidídimo (HE4) por encima de 238 pmol/l se han asociado mayor mortalidad⁴⁹. Asimismo, se han identificado niveles séricos bajos del receptor soluble de los productos finales de glicación (sRAGE) en NHf y FPI, lo que asocia mayor lesión epitelial alveolar y mayor progresión⁵⁰.

Sin embargo, actualmente sigue sin existir un biomarcador sérico para el que se haya aprobado su uso clínico en FPP. Las actuales iniciativas y estudios multicéntricos internacionales en marcha

Tabla 3

Ensayos clínicos en curso o planeados para pacientes con fibrosis pulmonar progresiva

Ensayo clínico (identificador)	Enfermedad	Medicamento en investigación	Objetivo primario
NCT02958917	NH fibrótica	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
PirFS-NCT03260556	Sarcoidosis fibrótica	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03820726	Varias EPID	Nintedanib	Incidenia de efectos adversos (extensión de INBUILD)
NCT03385668 (PIRFENIVAS)	EPID asociada a anti-MPO	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03856853	EPID-SSc	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03857854	EPID-Dm	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03313180	EPID-SSc	Nintedanib	Incidenia de los efectos adversos
NCT02808871 (TRAIL 1)	EPID-AR	Pirfenidona	Cambio en la CVF o muerte
NCT03221257 (SLS III)	EPID-SSc	Pirfenidona y micofenolato	Cambio en la CVF en 18 meses
NCT04193592 (PEARL)	Hermansky-Pudlak	Pirfenidona	Reducción de la CVF $\geq 10\%$ a 6 y 12 meses
NCT04325217	EPID-SSc	Nintedanib	Incidenia de los efectos adversos
NCT04161014 (NiPPS)	Neumoconiosis	Nintedanib	Cambio en el VEF ₁ hasta 36 meses

AR: artritis reumatoide; CVF: capacidad vital forzada; Dm: dermatomiositis; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; MPO: mieloperoxidasa; SSc: esclerodermia; VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

darán robustez y validación a biomarcadores séricos que permitan identificar tempranamente o incluso predecir progresión biológica de la fibrosis pulmonar antes de observar progresión funcional o radiológica.

Tratamiento farmacológico

El manejo de la FPP representa un desafío clínico al ser la principal causa de muerte en estos pacientes. Es importante señalar que el tratamiento debe abordar a los pacientes de forma integral, teniendo en cuenta diferentes factores asociados al pronóstico (comorbilidades, estado físico y mental, vacunación y medidas de protección frente a infecciones respiratorias), así como las necesidades nutricionales y sociales, además del tratamiento farmacológico dirigido específicamente al proceso fibrótico^{2,6}. Hasta la pasada década, la FPI no tenía tratamiento farmacológico². El ensayo clínico PANTHER había confirmado que la terapia empírica con corticosteroides a dosis elevadas e inmunosupresores, utilizados previamente y durante años, no solo no era beneficioso, sino que además asociaba mayor morbimortalidad⁵¹. Por otro lado, 2 fármacos anti-fibróticos, pirfenidona y nintedanib, demostraron frenar significativamente el deterioro de la CVF a los 12 meses a través de ensayos clínicos y metaanálisis, y obtuvieron la indicación para esta enfermedad^{52,53}. Nintedanib es un potente inhibidor tirosin-cinasa que reduce la síntesis de mediadores profibróticos como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el derivado de plaquetas (PDGF) y el vascular endotelial (VEGF). Pirfenidona inhibe la producción de colágena y factores de crecimiento pro-fibróticos como el transformador-beta (TGF-beta) y el PDGF^{52,53}.

Posteriormente, se investigó la eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes con EPID fibrótica no-FPI que presentaban progresión a pesar de las medidas terapéuticas previamente adoptadas de acuerdo a la etiología del padecimiento. En este contexto, el ensayo clínico fase III INBUILD, randomizado (1:1), doble ciego, con nintedanib 150 mg/12 h, evaluó 663 pacientes con EPID fibrótica no-FPI, de diferentes continentes y etnias, que habían progresado en cualquier momento dentro de los 24 meses anteriores a la inclusión⁵⁴. Los pacientes fueron estratificados en función de la existencia de patrón NIU radiológico. Nintedanib demostró una disminución significativa de la progresión a los 12 meses, de acuerdo a la tasa anual de reducción de la CVF, tanto en la población global ($-80,8$ ml con nintedanib versus $-187,8$ ml con placebo) como en el subgrupo con NIU radiológica ($-82,9$ ml con nintedanib versus $-211,1$ ml con placebo). Posteriores análisis *post hoc* de los resultados en función del tipo de EPID diagnosticada, observaron que este enlentecimiento de la progresión, aunque variable, era independiente del tipo de EPID fibrótica evaluada⁵⁵. Por otro lado, la eficacia y la seguridad de pirfenidona ha sido también investigada en EPID fibrótica no-FPI progresiva^{56,57}. Un ensayo clínico fase II

randomizado, que incluyó 253 pacientes con EPID no clasificable progresiva, evaluó el efecto de pirfenidona a los 6 meses⁵⁶. Aunque el objetivo principal, cambio de la CVF (ml) medida a través de un espirómetro domiciliario, no mostró diferencias significativas, tanto el deterioro de la CVF% como de la DLCO% medidos en el hospital (objetivos secundarios) sí fueron significativamente menores en el grupo que recibió pirfenidona⁵⁶. Por otro lado, aunque el ensayo clínico randomizado fase IIb RELIEF finalizó precozmente, finalmente evaluó 127 pacientes con NHf, FP-EAS, asbestosis o NINEF que cumplían criterios de FPP, y mostró menor deterioro de la CVF en el grupo que recibió pirfenidona ($p=0,043$), y este efecto se mantuvo en cada una de las EPID analizadas⁵⁷. Por lo tanto, en FPP, tanto FPI como EPID fibrótica no-FPI, el tratamiento antifibrótico reduce su progresión. En cuanto al manejo farmacológico de comorbilidades, un porcentaje no despreciable de pacientes con FPP desarrollan hipertensión arterial pulmonar (HAP), lo que se asocia a disminución en la calidad de vida y mortalidad temprana⁵⁸. En este contexto, un reciente ensayo clínico aleatorizado, incluyendo 326 pacientes con fibrosis pulmonar y HAP severa, evaluó el efecto de treprostinil inhalado (análogo de la prostaciclina)⁵⁹. La inhalación de treprostinil durante 16 semanas mejoró la capacidad de ejercicio (metros caminados en el test de marcha de 6 min), y disminuyó el riesgo de empeoramiento clínico y exacerbaciones⁵⁹.

En la actualidad existen varios ensayos clínicos planeados o en curso con diferentes fármacos en combinación terapéutica para FPP (tabla 3)⁶⁰.

Conclusión

La FPP es una característica o comportamiento evolutivo que puede ocurrir en diferentes EPID fibróticas, la cual se identifica durante el seguimiento del paciente con la evaluación de criterios respiratorios, clínicos, fisiológicos y radiológicos. Realizar el diagnóstico preciso de la etiología de la EPID fibrótica es fundamental para optimizar la aproximación terapéutica inicial. La identificación de FPP durante el seguimiento conlleva un abordaje anti-fibrótico con el objetivo de enlentecer la progresión (fases leves-moderadas) o proceder a trasplante pulmonar en casos avanzados cuando esta opción sea viable.

Bibliografía

- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:e44–68.
- Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. An integral model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1161–72.
- Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17074.
- Selman M, Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Signal*. 2020;66:109482.
- Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27:180076.
- Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:958–68.
- Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: Current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:2015–24.
- George P, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al., Erice ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: Clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8:925–34.
- Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Boussel L, Brevet M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: A clinical cohort (the PROGRESS® study). *Eur Respir J*. 2020;17:2002718.
- Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira C. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018;73:391–2.

- Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herzog R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55:2000085.
- Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herzog R, Nasser M, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: Systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther*. 2020;38:854–67.
- An International Working Group Perspective Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh S, Myers JL, et al. A Standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1249–54.
- Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Gouya L, Nathan N, Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160122.
- Selman M, Pardo A. When things go wrong: Exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2021;58:2004507.
- Selman M, Pardo A. From pulmonary fibrosis to progressive pulmonary fibrosis: A lethal pathobiological jump. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;321:L600–7.
- Cutting CC, Bowman WS, Dao N, Pugashetti JV, Garcia CK, Newton CA. Family history of pulmonary fibrosis predicts worse survival in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2021;159:1913–21.
- Harari S, Raghu G, Caminati A, Cruciani M, Franchini M, Mannucci P. Fibrotic interstitial lung diseases and air pollution: A systematic literature review. *Eur Respir Rev*. 2020;29:200093.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194–217.
- Selman M, Buendía-Roldán I, Pardo A. Aging and Pulmonary Fibrosis. *Rev Invest Clin*. 2016;68:75–83.
- Lee JS, La J, Aziz S, Dobrinskikh E, Brownell R, Jones KD, et al. Molecular markers of telomere dysfunction and senescence are common findings in the usual interstitial pneumonia pattern of lung fibrosis. *Histopathology*. 2021;79:67–76.
- Yao C, Guan X, Carraro G, Parimon T, Liu X, Huang G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:707–17.
- Kato K, Logsdon NJ, Shin YJ, Palumbo S, Knox A, Irish JD, et al. Impaired myofibroblast dedifferentiation contributes to nonresolving fibrosis in aging. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62:633–44.
- Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: A hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:11–31.
- Reyffman PA, Walter JM, Joshi N, Anekalla KR, McQuattie-Pimentel AC, Chiu S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1517–36.
- Habermann AC, Gutierrez AJ, Bui LT, Yahn SL, Winters NI, Calvi CL, et al. Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis. *Sci Adv*. 2020;6:eaba1972.
- Joshi N, Watanabe S, Verma R, Jablonski RP, Chen CI, Cheres P, et al. A spatially restricted fibrotic niche in pulmonary fibrosis is sustained by M-CSF/M-CSFR signalling in monocyte-derived alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 2020;55:1900646.
- Froese AR, Shimbori C, Bellaye PS, Ask K, Inman M, Obex S, et al. Stretch induced activation of TGF-beta1 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;94:84–96.
- Tschumperlin DJ, Ligresti G, Hilscher MB, Shah VH. Mechanosensing and fibrosis. *J Clin Invest*. 2018;128:74–84.
- Sellarés J, Molina-Molina M. Serum biomarkers in diffuse interstitial lung diseases. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:349–50.
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35:1322–8.
- Kim HC, Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Chae EJ, Han M, et al. Risk prediction model in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respirology*. 2020;25:1257–64.
- Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, Montner S, Churpek MM, Noth I, et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:580–8.
- Harada T, Watanabe K, Nabeshima K, Hamasaki M, Iwasaki H. Prognostic significance of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia. *Respirology*. 2013;18:278–83.
- Hanak V, Ryu JH, de Carvalho E, Limper AH, Hartman TE, Decker PA, et al. Profusion of fibroblast foci in patients with idiopathic pulmonary fibrosis does not predict outcome. *Respir Med*. 2008;102:852–6.
- Molina-Molina M, Borie R. Clinical implications of telomere dysfunction in lung fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:440–4.
- Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J*. 2019;53:1801641.
- Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous and uniformly progressive. *Eur Respir J*. 2016;48:1710–20.
- Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Hazel S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49:1602314.

40. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, Adegunsoye A, Liu S, Li J, et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:1154–63.
41. Chan C, Ryerson CJ, Dunne JV, Wilcox PG. Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2019;19:192.
42. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2016;47:588–9627.
43. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest.* 2020;158:646–59.
44. Bowman WS, Echt GA, Oldham JM. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: Optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:680997.
45. Alqalyoobi S, Adegunsoye A, Linderholm A, Hrusch C, Cutting C, Ma SF, et al. Circulating plasma biomarkers of progressive interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:250–3.
46. Butt S, Jeppesen JL, Iversen LV, Fenger M, Eurgen-Olsen J, Andersson C, et al. Association of soluble urokinase plasminogen activator receptor levels with fibrotic and vascular manifestations in systemic sclerosis. *PLoS One.* 2021;16:e0247256.
47. Ko UW, Cho EJ, Oh HB, Koo HJ, Do KH, Song JW. Serum Krebs von den Lungen-6 level predicts disease progression in interstitial lung disease. *PLoS One.* 2020;15:e0244114.
48. Stock CJW, Hoyles RK, Daccord C, Kokosi M, Visca D, de Lauretis A, et al. Serum markers of pulmonary epithelial damage in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and disease progression. *Respirology.* 2021;26:461–820.
49. Nishiyama N, Masuo M, Nukui Y, Tateishi T, Kishino M, Tateishi U, et al. Human epididymis protein 4 is a new biomarker to predict the prognosis of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Respir Investig.* 2021;59:90–8.
50. Machahua C, Montes-Worboys A, Planas-Cerezales L, Buendia-Flores R, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V. Serum AGE/RAGEs as a potential biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. *Resp Res.* 2018;19:215.
51. Raghu G, Anstrom K, King TD, Lasky J, Martinez F. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1968–77.
52. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–82.
53. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al., ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2083–92.
54. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718–27.
55. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. INBUILD trial investigators Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:453–60.
56. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:147–57.
57. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al., RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:476–86.
58. King CS, Shlobin OA. The trouble with group 3 pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Dilemmas in diagnosis and the conundrum of treatment. *Chest.* 2020;158:1651–64.
59. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021;384:325–34.
60. Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, Munger JS, Condos R. Advances in targeted therapy for progressive fibrosing interstitial lung disease. *Lung.* 2020;198:597–608.