

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo: una década de cambios

Correspondencia:

e-mail: brendavarela144@hotmail.com

Autora: Brenda E. Varela

División Neumonología-Hospital Alemán
Sección Enfermedades Intersticiales-AAMR

Al Editor:

Durante la última década, los avances en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos, las posibles vías de acción de nuevas drogas y la puesta en práctica de las mismas son algunos de los factores que contribuyeron al cambio que hemos observado en el manejo clínico y terapéutico las EPID (enfermedades pulmonares intersticiales difusas). Un mayor entendimiento de dichas enfermedades permitió diferenciar que existen EPID que pueden tener un comportamiento inflamatorio, otras fibrótico o ambos.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la causa más frecuente tanto de las neumonías fibrosantes crónicas como de las neumonías intersticiales idiopáticas¹. Esta entidad, que se caracteriza por ser crónica y progresiva, sigue siendo motivo de creciente interés y desarrollo de numerosas investigaciones. Con el transcurso de los años, hemos logrado comprender que la enfermedad es consecuencia de una cicatrización aberrante ante una injuria pulmonar repetida en personas susceptibles genéticamente. Esto genera una proliferación excesiva de tejido fibroso. Es así que la teoría de la fibrosis como consecuencia de la inflamación fue rechazada y, por ende, la inflamación no juega ningún rol en la FPI. A raíz de esto, fueron desterrados ciertos fármacos como los corticoides, la azatioprina y la N-Acetil-Cisteína tal como lo demostró el estudio PANTHER². La aparición de nuevas drogas antifibroticos³ tales como la pirfenidona y el nintedanib (fármacos aprobados para el tratamiento de la FPI) y otras “nuevas drogas antifibróticas” (los anticuerpos monoclonales) parecen ser foco actual de estudio en ensayos clínicos de eficacia y seguridad^{4, 5}.

El campo de estudio de las EPID-ETC (enfermedad intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo) parece menos claro. Cabe destacar que, al igual que lo que ocurre con la FPI, una mayor

compresión en ciertos aspectos de las ETC trajo aparejado algunos cambios favorables y trabajos clínicos efectivos. Así han salido a la luz los agentes biológicos. Estos agentes, en conjunto con los inmunosupresores existentes, han logrado mejorar el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, el compromiso respiratorio asociado a las ETC es un problema creciente. Las EPID-ETC causan limitación al ejercicio, discapacidad y un deterioro en la calidad de vida y para muchas de estas entidades, el compromiso intersticial es una de las causas más frecuentes de mortalidad.

Las EPID-ETC pueden tener un comportamiento inflamatorio y/o fibrótico. El desbalance inmune y, consecuentemente, la injuria pulmonar provocada por la autoinmunidad parecen desencadenar la respuesta inflamatoria inicial. Sin embargo, si dicha respuesta no es limitada, puede generarse un proceso de fibroproliferación que lleva a la fibrosis pulmonar⁶. De ahí, surge la importancia de frenar el insulto inflamatorio inicial e intentar modificar el curso de la enfermedad con los inmunosupresores. Ciertos interrogantes, como la forma o cuándo debemos comenzar a tratar a estos pacientes, parecen no estar del todo claros. En la práctica diaria, cuando existen evidencias de inflamación (histológicamente tipo neumonía intersticial no específica *celular* o neumonía organizada criptogénica) se tiende a elegir el tratamiento inmunosupresor y, de esta manera, lograr mejorar la función pulmonar y los síntomas. Cuando existen evidencias de fibrosis (lesiones tipo neumonía intersticial usual o neumonía intersticial no específica *fibrótica*) se debe intentar evitar la declinación de la función pulmonar y su progresión. Sin embargo, y aunque parecen tener un futuro prometedor, hasta la fecha existe escasa evidencia disponible sobre el rol de los antifibroticos en las EPID-ETC. La secuencia de tratamiento cuando existe compromiso pulmonar intersticial en contexto de una ETC debería estar

focalizada a combatir la inflamación, inhibir la fibroproliferación y, por último, manejar y controlar los síntomas.

Tal como se comenta en el artículo recientemente publicado en esta revista⁷, la tendencia actual es tratar a estos pacientes de manera precoz, tengan enfermedad progresiva leve o severa.

El rituximab (RTX) y otros nuevos agentes biológicos están siendo estudiados como opciones de tratamiento en enfermedad intersticial refractaria e incluso como terapia de primera línea en EPID-ETC severa. El RTX es una droga con más de una década de experiencia en ciertas enfermedades hematológicas y enfermedades inflamatorias reumatológicas, por lo tanto, el perfil de seguridad de la droga es conocido. Sin bien, el lugar que ocupa el RTX en las EPID-ETC parece ser prometedor, aún se necesitan ver los resultados de ensayos clínicos en marcha como el estudio RECITAL o nuevos ensayos clínicos.

A la hora de indicar cualquier tratamiento inmunosupresor (corticoides, azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato) o agentes biológicos (RTX o tocilizumab) es importante tener presente que debe ser un tratamiento personalizado, dirigido al comportamiento de la enfermedad (¿leve o severo?, ¿inflamatorio o fibrótico?) y no olvidar el tratamiento de las comorbilidades tales como el reflujo gastroesofágico⁸. Debemos discutir con los pacientes los potenciales beneficios y los posibles efectos adversos de estas drogas. Es importante tener protocolos de seguimiento y monitoreo de

estas drogas. Si la enfermedad progresa, a pesar del tratamiento instaurado, se deben plantear otras opciones de tratamiento. Si lo amerita, el trasplante pulmonar puede ser una opción terapéutica.

Conflictos de interés: La autora declara no tener conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. Raghu G, Collard H, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
2. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
3. Maher TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathobiology of novel approaches to treatment. *Clin Chest Med* 2012; 33: 69-83.
4. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2083-92.
5. Richeldi L, Costabel U, Selman M. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
6. Maher T. Current and Emerging Treatment Options in Interstitial Lung Disease. In: *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease: A Comprehensive Guide*. Springer New York 2014; 193-216.
7. Quadrelli S, Dubinsky D, Alvarez S. ¿Hay un rol para los agentes biológicos en el tratamiento de la patología pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo? *Rev Am Med Resp* 2016; 1: 56-63.
8. Meyer K, Bierach J. Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Lung Disease. *Inmunol Allergy Clin Am* 2012; 32: 633-669.