

Reflexiones sobre los ensayos clínicos utilizados en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

MOISÉS SELMAN 
MARY CARMEN NAVARRO

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad devastadora que afecta fundamentalmente a adultos mayores de 50 años. La enfermedad es progresiva y letal en un plazo relativamente corto de tiempo con una sobrevida media de dos a tres años después del diagnóstico. Con base en el concepto de que la FPI era una irresuelta enfermedad inflamatoria crónica, durante muchos años se utilizaron (y siguen utilizándose) altas dosis de corticosteroides y/o inmunosupresores por períodos de tiempo prolongados, los cuales han resultado claramente ineficaces.

En la actualidad, se considera que la inflamación no desempeña un papel en el desarrollo de la FPI y su patogénesis se ha asociado a la activación aberrante del epitelio alveolar que provoca la formación de focos de fibroblastos y miofibroblastos y, finalmente, la acumulación excesiva de matriz extracelular, en especial colágenas fibrilares, con destrucción progresiva de la arquitectura pulmonar.¹

Sin embargo, a pesar de los avances en el esclarecimiento de la patogénesis de la enfermedad, los problemas terapéuticos con que se enfrentan los pacientes van desde la obtención de un diagnóstico oportuno hasta la carencia de un abordaje terapéutico integral efectivo.

Enfermedad abandonada durante mucho tiempo por la industria farmacéutica, en los últimos años médicos y pacientes hemos observado el desarrollo de una explosión de ensayos clínicos controlados, con estrategias célula/molécula-específica desafortunadamente sin resultados.

En un estudio con el mayor número de pacientes realizado a la fecha, el interferón gamma-1b que había generado grandes expectativas demostró ser un fracaso.² De manera similar, el bosentán, un potente antagonista del receptor de la endotelina-1 no mostró ningún efecto significativo.³ El etanercept, que se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral-alfa, y que se ha usado con éxito en artritis reumatoidea fue también ineficaz.⁴ En otro ensayo controlado, el imatinib, un inhibidor de tirosina-kinasas, no mejoró ni la sobrevida ni la función respiratoria de una cohorte de pacientes con FPI.⁵ En un estudio multicéntrico realizado en Japón para determinar la eficacia de la pirfenidona, un prometedor agente antifibrótico, se demostró que este medicamento disminuye la velocidad de progresión de la enfermedad, pero no parece producir mejoría.⁶ Muchos otros ensayos terapéuticos han terminado en el anonimato, lo cual es una evidencia indirecta de su fracaso.

Es necesario enfatizar, además, que en la mayoría de estos ensayos terapéuticos, en especial los más recientes, se han incluido pacientes con FPI moderada; esto es, con pruebas funcionales respiratorias poco afectadas. De tal manera que para la mayoría de los pacientes que consultan con mayor deterioro respiratorio los resultados serían (si cabe) aún peores.

Es importante señalar que casi todos estos medicamentos tienen potentes efectos sobre los fibroblastos, la célula responsable del depósito

151

exagerado de matriz extracelular. Es decir, están atacando, al menos teóricamente, al elemento central de la reacción fibrótica.

Hasta ahora, todos estos ensayos clínicos nos han dejado más preguntas que respuestas, ¿cuáles son entonces nuestras expectativas hacia el futuro? Cuando se trata a una enfermedad crónico-degenerativa que destruye al órgano que afecta, varias consideraciones terapéuticas son necesarias:

1. ¿Cómo detectar en forma oportuna a la población en riesgo?
2. ¿Cómo diagnosticar subgrupos de enfermos que manifiestan diferencias en la evolución (progresores rápidos vs. lentos)?
3. ¿Cómo detener la progresión de la enfermedad?
4. ¿Cómo lograr la regeneración del tejido "irreversiblemente" dañado para restaurar la capacidad funcional normal del mismo?

Evidencias experimentales sugieren que el uso de células madre adultas, o de neumocitos tipo II aislados en el laboratorio, pueden llegar a los pulmones y contribuir a la reepitelización del parénquima, proceso fundamental para evitar o disminuir la respuesta fibrosante.^{7,8} Sin embargo, también existen estudios mostrando que las células madre adultas, una vez que llegan al pulmón se transdiferencian a fibroblastos, lo que incrementa la fibrosis.⁹

Dos estrategias se visualizan hacia el futuro; una de ellas sería el uso de terapia múltiple tratando de desactivar simultáneamente a las células epiteliales aberrantemente activadas y a los fibroblastos y miofibroblastos. La segunda, es la utilización de células madre embrionarias, las cuales tienen la capacidad de diferenciarse *in vivo* e *in vitro* en células de los tres linajes germinales. En este contexto, se ha demostrado que bajo ciertas condiciones experimentales, células madres embrionarias obtenidas ya sea de humanos o de ratón se pueden diferenciar a todos los tipos de epitelio pulmonar.¹⁰

Aún más, estudios recientes sugieren que células fetales obtenidas del amnios y corion, las cuales muestran gran plasticidad, infundidas después de una agresión profibrosante *in vivo* viajan

a los pulmones y disminuyen significativamente la inflamación y la fibrosis.¹¹

Por otro lado, es importante señalar que la respuesta de un paciente a un tratamiento está parcialmente determinada por su carga genética. Aun cuando las manifestaciones clínicas, funcionales y de imagen estén bien definidas para el diagnóstico de FPI, la evolución y las vías moleculares involucradas en la patogénesis de la enfermedad son heterogéneas; por lo tanto, la respuesta a distintos tratamientos puede variar considerablemente entre los sujetos.

Durante la década pasada varias herramientas de genotipificación poderosas han permitido identificar, por lo menos, dos poblaciones de pacientes que sufren de FPI y que muestran diferencias importantes en la velocidad de progresión y tasa de mortalidad con las evidentes implicaciones terapéuticas que esto conlleva.¹²

Dentro de este marco conceptual, es imperativa la investigación farmacogenética para este padecimiento. El análisis de las "huellas dactilares" químicas o genéticas conducirá al desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades poco comprendidas, como la FPI, o a una medicina personalizada en función del genotipo de un individuo.¹³

En todo caso, para contestar las incógnitas planteadas se requieren grandes estudios que involucren a múltiples instituciones con el fin de obtener el número adecuado de pacientes que permita determinar variaciones genéticas, así como continuar con la investigación básica que nos permita especular que en un futuro, no muy lejano, se pueden desarrollar nuevos fármacos con blanco(s) terapéutico(s) muy bien definidos. El compromiso de las grandes compañías farmacéuticas es indispensable para poder poner al alcance de los enfermos las opciones terapéuticas que los avances tecnológicos nos están brindando.

REFERENCIAS

1. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, Zisman DA, Martínez FJ, Lynch JP 3rd. *Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches*. Drugs 2004;64:405-430.
2. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et ál. *Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre*,

- randomized, placebo-controlled trial.* Lancet 2009;374: 222-228.
3. King TE Jr, Behr J, Brown KK, et ál. *BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2008;177:75-81.
 4. Raghu G, Brown KK, Costabel U, et ál. *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2008;178:948-955.
 5. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR. *Imatinib treatment for IPF: Randomized placebo controlled trial results.* Am J Respir Crit Care Med. [Epub ahead of print]
 6. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et ál. *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis.* Eur Respir J 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]
 7. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et ál. *Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects.* Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:8407-8411.
 8. Serrano-Mollar A, Nacher M, Gay-Jordi G, Closa D, Xaubet A, Bulbena O. *Intratracheal transplantation of alveolar type II cells reverses bleomycin-induced lung fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1261-1268.
 9. Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. *Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis.* J Clin Invest 2004;113:243-252.
 10. Lin YM, Zhang A, Rippon HJ, Bismarck A, Bishop A. *Tissue engineering of lung: the effect of extracellular matrix on the differentiation of embryonic stem cells to pneumocytes.* Tissue Eng Part A. [Epub ahead of print]
 11. Cargnoni A, Gibelli L, Tosini A, et ál. *Transplantation of allogeneic and xenogeneic placenta-derived cells reduces bleomycin-induced lung fibrosis.* Cell Transplant 2009;18:405-422.
 12. Selman M, Carrillo G, Estrada A, et ál. *Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern.* PLoS One 2007;2: e482.
 13. Goldstein DB. *Personalized medicine.* Nature 2010;463:26-32.

✉ Correspondencia:

Moisés Selman
Correo electrónico:
mselman@yahoo.com.mx