

# **ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON FPI: OTROS TRATAMIENTOS**

Estrella Fernández Fabrellas

## **1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

Actualmente solo están disponibles para los pacientes con FPI un número limitado de tratamientos farmacológicos. Sin embargo, existe una variedad de opciones no farmacológicas beneficiosas en estos pacientes. La rehabilitación pulmonar es una de las intervenciones no farmacológicas más eficaces porque incrementa la capacidad de ejercicio, reduce la disnea y mejora la calidad de vida. Otras como la oxigenoterapia a largo plazo y, en algunos pacientes, la ventilación no invasiva (VNI) nocturna, podrían tener un papel en la reducción de los síntomas de la enfermedad, pero apenas existe evidencia al respecto<sup>1</sup>. Además, los pacientes con FPI reportan síntomas de estrés psicosocial, que incluyen la ansiedad y la depresión, y a menudo los cuidados paliativos se retrasan o incluso se descuidan por varias razones, principalmente el malestar que supone para médico y paciente abordar la discusión sobre los cuidados al final de la vida. En cualquier caso, todas las opciones no farmacológicas deben aplicarse tan pronto como sea posible en el abordaje terapéutico de los pacientes con FPI<sup>2</sup>.

### **1.1 Rehabilitación respiratoria**

Los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas a menudo sufren de disfunción muscular relacionada con cambios de la fibra muscular esquelética oxidativa (tipo I) a la glucolítica (tipo II), la reducción de capilarización y la alteración del metabolismo oxidativo. Por lo tanto, practicar ejercicio físico, que ha demostrado revertir algunas de estas disfunciones, es uno de los principales componentes de la rehabilitación pulmonar. En particular, el desgaste muscular puede reducirse con ejercicios fáciles de resistencia. La modalidad de entrenamiento convencional para la resistencia en los pacientes con enfermedades respiratorias es de al menos 20 minutos de ejercicio continuo a 60-70% de carga máxima del individuo, entre 3-5 veces por semana. En pacientes con disnea grave y baja capacidad de ejercicio (es decir, los que no pueden mantenerlo durante al menos 10 minutos) el entrenamiento a intervalos también se ha demostrado factible<sup>3</sup>.

Una reciente revisión Cochrane<sup>3</sup> concluye que la rehabilitación pulmonar es un tratamiento seguro para las personas con EPID en general, mejorando significativamente la capacidad de ejercicio, la disnea y la calidad de vida inmediatamente después de terminar el programa. Aunque los autores recomiendan incluir a las personas con EPID en un programa de rehabilitación pulmonar, ponen de relieve, sin embargo, la falta de evidencia sobre su beneficio a largo plazo. Algunos ensayos controlados aleatorios han mostrado mejoras en la tolerancia al ejercicio, la disnea, y la calidad de vida después de 8-12 semanas de rehabilitación pulmonar en pacientes con FPI. Sin embargo, la magnitud de estas mejoras fue menor que las que generalmente se ven en pacientes con EPOC. Esta situación refleja los retos que plantea proporcionar rehabilitación pulmonar para enfermedades rápidamente progresivas, como la FPI. Además, un objetivo importante de la rehabilitación pulmonar en la FPI debe ser instruir y motivar a los enfermos para que sigan realizando en su domicilio los ejercicios aprendidos y retener así los beneficios alcanzados durante el programa tutelado, por lo que es

esencial, para optimizar la adherencia, aumentar el conocimiento sobre su enfermedad, enseñar a gestionar sus síntomas, dejar de fumar, y sobre todo adoptar un estilo de vida físicamente activo. Por lo tanto, es importante individualizar el programa de rehabilitación y ejercicio de cada paciente para facilitar la transición desde el programa supervisado a su entorno familiar.

Además, la rehabilitación es una oportunidad ideal para informar a los pacientes y hablar sobre el pronóstico y los escenarios posibles en el final de la vida. Algunos expertos han observado notables reducciones en la ansiedad y la depresión después de la rehabilitación pulmonar completa, incluso sin la participación de una intervención psicoterapéutica específica<sup>1</sup>. Ansiedad, depresión y trastornos de pánico son comunes en este tipo de pacientes, que a menudo también sufren los llamados "temores al final de la vida"<sup>4</sup>. La rehabilitación pulmonar es eficaz en la reducción de estos y otros trastornos psicológicos, y por lo tanto aumenta significativamente la calidad de vida relacionada con la salud.

Las recomendaciones para la rehabilitación pulmonar en FPI son<sup>5</sup>:

- Evaluación la inclusión en el programa en el momento del diagnóstico. La evaluación puede incluir una prueba de 6MM (distancia recorrida y la saturación de oxígeno medido por oximetría de pulso) y una evaluación de la calidad de vida.
- Reevaluar la indicación de rehabilitación pulmonar cada 6-12 meses.
- En su caso, después de cada visita, ofrecer rehabilitación pulmonar que incluya ejercicio y componentes educativos generales para pacientes con FPI.
- La rehabilitación pulmonar se debe adaptar a las necesidades individuales de cada paciente. Las sesiones deben llevarse a cabo en algún lugar lo más cercano posible y con un buen acceso para personas con discapacidad.

## 1.2. Oxigenoterapia

Aunque con escasa evidencia<sup>6</sup>, todas las recomendaciones incluyen directrices para el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) en pacientes con hipoxemia clínicamente significativa en reposo<sup>1,5</sup>. Se desconoce si la OCD en pacientes que solo tienen hipoxemia durante el ejercicio mejora la supervivencia. Por otra parte, es controvertido si la OCD tiene efecto sobre la mejoría de la capacidad de ejercicio o de la disnea de esfuerzo en estos enfermos<sup>5</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que la concentración de oxígeno durante el día es el mejor predictor de la hipoxemia nocturna, por lo tanto, parece prudente proporcionar OCD a los pacientes que muestran hipoxemia o desaturación de oxígeno significativa con el ejercicio. En estos casos, la oxigenoterapia suplementaria es probable que mejore los síntomas y la calidad de vida en general. También se ha utilizado oxigenoterapia durante la rehabilitación y el entrenamiento de pacientes sin hipoxemia al esfuerzo, ya que puede aumentar la resistencia al ejercicio. Por lo tanto, la terapia con O<sub>2</sub> es un componente crítico del manejo terapéutico de la FPI<sup>2</sup>.

Los estudios sobre el uso de O<sub>2</sub> suplementario específicamente en la población FPI son limitados. Sin embargo, teniendo en cuenta estos pocos estudios junto con la gran cantidad de evidencia en otros campos como la EPOC, los datos sugieren que el O<sub>2</sub> suplementario podría ser útil en la FPI. De ahí que las recomendaciones sean proporcionar OCD a los pacientes con hipoxemia de reposo persistente (PaO<sub>2</sub> <55 mmHg o <60 mmHg con Hipertensión Pulmonar)

y que están disneicos. Si el paciente está todavía activo y sale de casa regularmente, el O<sub>2</sub> ambulatorio también puede ser beneficioso. Para los pacientes que tienen disnea de esfuerzo y desaturan con el ejercicio (<90%), la oxigenoterapia ambulatoria debe considerarse si demuestra la mejoría de la capacidad de ejercicio o reduce la disnea<sup>1,5,6</sup>.

### **1.3 Ventilación no invasiva (VNI)**

La indicación de tratamiento con VNI en casos de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPID en general, debe ser individualizada, atendiendo sobre todo a la etiología del episodio agudo, y encaminada a mejorar la oxigenación<sup>7</sup>. En general, los datos publicados sobre VNI en casos de insuficiencia respiratoria aguda de pacientes con FPI indican un mal pronóstico en caso de exacerbaciones o hipoxemia refractaria, aunque puede resultar beneficiosa para otras EPID idiopáticas en estas circunstancias<sup>8</sup>.

Apenas hay datos en la literatura respecto al uso de la VNI nocturna en el paciente con FPI hipercápnico. Solo un estudio<sup>1</sup> apunta que la VNI nocturna iniciada durante la hospitalización del paciente con FPI hipercápnico junto a un programa de rehabilitación supervisado puede ser factible, segura y beneficiosa en reducir la disnea, aunque no mejoró el test de 6MM.

## **2. CUIDADOS PALIATIVOS (TRATAMIENTO DE SOPORTE O APOYO)**

A pesar de que los cuidados paliativos están bien establecidos en pacientes con cáncer, no se han integrado completamente en la terapia estándar de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, como la FPI. Esto es sorprendente teniendo en cuenta el mal pronóstico de estos enfermos, con peor supervivencia media que muchas enfermedades malignas<sup>1</sup>.

En la actualidad, la literatura sobre el cuidado paliativo de pacientes con FPI es casi completamente inexistente, por lo tanto, no es posible presentar una visión de la evidencia. El documento Guía de ATS/ERS/JRS/ALAT de 2011 sugiere iniciar los cuidados paliativos tan pronto como los pacientes estén sintomáticos. A pesar de las recomendaciones, los médicos y los pacientes parecen evitar el planteamiento de estos cuidados, aunque los datos muestran que los enfermos de FPI buscan apoyo de forma independiente (por ejemplo, en internet) y, específicamente buscan información sobre la progresión de la enfermedad y la muerte. Es por tanto necesario, que los facultativos aborden estos temas tan pronto como se realiza el diagnóstico de FPI. Tal vez, el término alternativo "tratamiento de soporte o de apoyo", con su connotación más positiva, deba ser el utilizado. Los pacientes necesitan percibir que los profesionales están igualmente interesados en la discusión y resolución de sus síntomas (es decir, disnea, fatiga y tos) y en su condición psicológica como en los datos objetivos de las exploraciones. Este planteamiento puede incluir consejos sobre el uso de medicamentos (por ejemplo, dosis bajas de morfina) en casos de aumento y/o disnea intolerable. La práctica regular de los cuidados paliativos puede ayudar a prevenir el desarrollo de pensamientos negativos de los pacientes cuando se enfrentan a su enfermedad<sup>4</sup>.

El control de los síntomas es una parte importante del manejo de la FPI e incluye tanto los métodos farmacológicos como los no farmacológicos<sup>5</sup>.

Tanto la disnea como la tos son síntomas importantes de la FPI, ya que son frecuentes e interfieren drásticamente en la calidad de vida. Varios aspectos de

la disnea pueden ser tratados con fármacos antifibróticos, pero hasta la fecha, los disponibles han demostrado un impacto directo limitado sobre la disnea<sup>1</sup>.

Las recomendaciones actuales son asegurar que las personas con FPI y sus familias y cuidadores tengan acceso a toda la gama de servicios ofrecidos por los equipos de cuidados paliativos, garantizando la necesaria colaboración entre los profesionales de la salud involucrados en la atención del paciente y el equipo de cuidados paliativos<sup>2,4,5</sup>.

### **2.1. Manejo de la disnea**

La disnea parece estar directamente relacionada con la progresión de la enfermedad, pero también está condicionada por las comorbilidades, como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar. El tratamiento de la disnea incluye la oxigenoterapia, la rehabilitación pulmonar y el tratamiento específico de comorbilidades<sup>1</sup>. Los datos publicados también avalan el uso de opioides para el alivio sintomático de la disnea, ya que no comprometen significativamente la función respiratoria (ni elevación de PaCO<sub>2</sub> ni disminución de SaO<sub>2</sub>), y pueden administrarse con seguridad<sup>9</sup>.

Las recomendaciones actuales para el manejo de la disnea en FPI incluyen<sup>5</sup>:

- Para la disnea de esfuerzo, considerar las diferentes causas (progresión, comorbilidades...) y el grado de hipoxia para indicar oxigenoterapia ambulatoria y/o OCD, y/o rehabilitación pulmonar.
- Para la disnea de reposo, considerar igualmente las diferentes causas y el grado de hipoxia y administrar OCD y O<sub>2</sub> ambulatorio, además de atender las necesidades psicosociales de la persona, ofreciendo la valoración de los servicios pertinentes, como los cuidados paliativos. Se pueden también administrar fármacos como opioides y benzodiacepinas a dosis bajas.

### **2.2. Manejo de la tos**

Actualmente, los opioides se utilizan para tratar la tos, pero la evidencia específica para FPI es prácticamente nula. Algún estudio sugiere un efecto antitusígeno de la talidomida. La codeína es ampliamente utilizada, pero también faltan estudios específicos<sup>1,2</sup>.

Las recomendaciones actuales para el manejo de la tos en FPI son<sup>5</sup>:

- Tratamiento de posibles causas (como la enfermedad por reflujo, goteo posnasal).
- Uso de opioides (codeína o derivados de morfina vía oral), si la tos es debilitante.
- Valorar tratamiento con talidomida si la tos es intratable.

En conclusión, es evidente que para los pacientes con FPI la disnea y la tos son los síntomas con más impacto. Sin embargo, la evidencia sobre las herramientas terapéuticas más adecuadas para tratarlos es aún escasa.

## **3. SEGUIMIENTO ASISTENCIAL**

La monitorización de los pacientes con FPI es crucial para identificar de forma proactiva los que tienen enfermedad progresiva y determinar el desarrollo de comorbilidades para iniciar el tratamiento oportuno. Las variables cuyos cambios longitudinales predicen la supervivencia y establecen los marcadores de progresión de la enfermedad incluyen: síntomas clínicos (especialmente la

disnea), PFR (especialmente DLCO y FVC), y la tolerancia al ejercicio evaluada por el test de 6MM. Otras herramientas valiosas de progresión incluyen medidas de intercambio de gases en sangre arterial en reposo y durante el ejercicio, así como la TCAR, pero su validez longitudinal y los cambios mínimos clínicamente significativos aún no se han establecido plenamente. Los biomarcadores moleculares y la composición de la microbiota de pulmón han sido recientemente identificados como predictores prometedores, pero necesitan una investigación más exhaustiva. Además, las exacerbaciones agudas y el ingreso hospitalario son eventos que correlacionan con la mortalidad. En cualquier caso, como el curso clínico individual y la respuesta al tratamiento de la enfermedad son variables, también debe serlo el esquema de seguimiento para cada paciente<sup>1</sup>.

La progresión, estabilidad o mejoría de la enfermedad vienen definidas por criterios de función pulmonar. Recientemente se han desarrollado escalas multidimensionales que intentan identificar factores pronósticos más precisos, establecer un método práctico y clínicamente útil de integrarlos, y predecir el riesgo individual de mortalidad. Como sucede en el caso de otras enfermedades respiratorias crónicas, las escalas multidimensionales promueven modificar la valoración pronóstica de la enfermedad, pasando de una evaluación unifactorial y compartimentalizada (en el caso de la FPI por PFR, 6MM o TCAR) a este nuevo concepto más definitivo de transversalidad de riesgo. Sin embargo, la escala pronóstica multidimensional óptima para la FPI no existe todavía. Todas las publicadas hasta ahora tienen limitaciones en el diseño, la metodología, el tipo de población, la duración del seguimiento o el número de pacientes, de forma que, en la actualidad, no existe suficiente evidencia científica que avale fehacientemente alguna de estas escalas como para incluir alguna de ellas en las guías clínicas, estando también pendiente de determinar su papel orientativo en cuanto a adoptar decisiones terapéuticas<sup>10</sup>.

Actualmente las recomendaciones para el seguimiento de FPI incluyen<sup>5</sup>:

- Evaluar la función pulmonar y la necesidad de oxigenoterapia.
- Valorar la necesidad de rehabilitación respiratoria.
- Ofrecer consejos para dejar de fumar.
- Identificar exacerbaciones e ingresos hospitalarios por problemas respiratorios.
- Considerar derivar a trasplante pulmonar, si no existen contraindicaciones absolutas para el procedimiento.
- Considerar las necesidades psicosociales y derivar a los servicios correspondientes, según proceda.
- Considerar la necesidad de proporcionar cuidados paliativos.
- Evaluar las comorbilidades (que pueden incluir ansiedad, depresión, bronquiectasias, diabetes, dispepsia, cardiopatía isquémica, cáncer de pulmón e hipertensión pulmonar).

Se recomienda la siguiente periodicidad para las visitas de seguimiento (Tabla 1)<sup>5,10</sup>:

- Cada 3 meses o antes si muestra progresión rápida de la enfermedad o deterioro rápido de los síntomas.
- Cada 6 meses o antes si hay progresión constante de la enfermedad.
- Inicialmente cada 6 meses si la enfermedad está estable y luego anualmente si se mantiene estable después de 1 año de seguimiento.

Tabla 1. Recomendaciones durante el seguimiento de la enfermedad<sup>10</sup>

| SITUACIÓN CLÍNICA                                      | PRUEBAS A REALIZAR   |
|--|--|
| Alteraciones leves de PFR, sin limitación al ejercicio | Cada 3-6 meses: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado de tos y disnea</li> <li>• Registro de hospitalización respiratorias</li> <li>• PFR, pulsioximetría</li> <li>• Rx tórax (opcional)</li> <li>• 6MWT (opcional)</li> </ul>          |
| Enfermedad progresiva*                                 | Cada 3 meses (o menos según evolución): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado de tos y disnea</li> <li>• Registro de hospitalizaciones respiratorias</li> <li>• PFR, gasometría arterial</li> <li>• Rx tórax</li> <li>• 6MWT</li> </ul> |

\*TCAR indicado solo si se detecta progresión de enfermedad y/o sospecha de complicaciones

## BIBLIOGRAFÍA:

---

<sup>1</sup> Costabel U, Crestani B, Wells AU. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ERS Monogr 2016; 71: v–vi. DOI: 10.1183/2312508X.10003316.

<sup>2</sup> Egan JJ. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. Eur Respir Rev 2011; 20: 120, 114–117.

<sup>3</sup> Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD006322.

<sup>4</sup> Bajwah S, Koffman J, Higginson IJ, Ross JR, Wells AU, Biring SS, Riley J. 'I wish I knew more ...' the end-of life planning and information needs for end-stage fibrotic interstitial lung disease: views of patients, carers and health professionals. BMJ Supportive & Palliative Care 2013;3:84–90.

<sup>5</sup> Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. NICE clinical guideline (Junio 2013).

<sup>6</sup> Crockett A, Cranston JM, Antic N. Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD002883.

<sup>7</sup> Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S, Maggiolini S, Visca D, Galavotti V *et al.* Non-invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:194.

<sup>8</sup> Taniguchi H, Kondoh Y. Invited review series: Idiopathic interstitial pneumonia. Part 2: specific disease entities. Respirology (2016) 21, 810–820.

<sup>9</sup> López-Saca JM, Centeno C. Opioids prescription for symptoms relief and the impact on respiratory function: updated evidence. Curr Opin Support Palliat Care 2014, 8:383–390.

<sup>10</sup> Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Jareño Esteban JJ. Seguimiento. Factores pronósticos. En: Fibrosis Pulmonar Idiopática. Julio Ancochea, Antoni Xaubet, Ramón Agüero Eds. Editorial RESPIRA, Barcelona 2015. ISBN 978-84-944876-2-0.