

Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista (www.ramr.org), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.

ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

Una puesta al día en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

Comentados por: Gabriela C. Tabaj^{1,2}

¹Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

²Coordinadora de la Sección de Enfermedades Intersticiales y/o Difusas de la AAMR

Correspondencia:

E-mail: gabrielatabaj@gmail.com

Introducción

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una forma específica de enfermedad pulmonar difusa (EPD) de etiología desconocida, crónica y progresiva. Ocurre fundamentalmente en adultos, se encuentra limitada a los pulmones y se asocia con la patente anatomopatológica y/o tomográfica de neumonía intersticial usual (NIU)¹. En todos los casos, la definición de FPI requiere la exclusión de otras formas asociadas de EPD como exposición ambiental, enfermedades sistémicas y fármacos.

Se debe considerar el diagnóstico de FPI en todo adulto con disnea ante el ejercicio, progresiva, sin otra causa aparente.

La FPI ocurre más frecuentemente en hombres y se relaciona con el tabaquismo, comúnmente cursa con tos, estertores crepitantes bibasales e hipocratismo digital. La incidencia aumenta con la edad, presentándose de manera típica entre la 6ta y 7ma década de la vida, y raramente ocurre antes de los 50 años. El curso de la enfermedad es progresivo y se asocia con una mortalidad peor que algunos cánceres (supervivencia a 3 años del 50%)².

Según las hipótesis actuales, la exposición a agentes ambientales, ocupacionales, cigarrillo, infecciones virales o aun la injuria por tracción

en las zonas más periféricas del pulmón podrían ser la causa, en individuos susceptibles, del daño crónico al epitelio alveolar^{3,4}.

Este daño recurrente actúa como gatillo de una serie de eventos responsables de una reparación aberrante generando a la larga, una severa alteración de la estructura alveolar. Este proceso de “cicatrización aberrante” es activado por una variedad de eventos patológicos, como sucede en el cáncer. Tal es así que muchos autores definen al cáncer como una “herida que no sana”^{5,6}. Además de estas similitudes, la FPI y el cáncer comparten algunas alteraciones celulares y moleculares como cambios epigenéticos y genéticos, retardo en la apoptosis, respuesta alterada a señales reguladoras, expresión patológica de microARN, reducción en la comunicación de célula a célula y activación de vías de señalización específicas².

Pero sobre todas las cosas, la FPI es un diagnóstico que ningún neumólogo, radiólogo o patólogo desearía tener que hacer. De manera sistemática el médico se esfuerza en descartar etiología exposicional, autoinmune, sistémica... Todo con tal de no “rotular” a un paciente con FPI... ¿Por qué? Porque hasta hace muy poco, una vez realizado el diagnóstico, el espectro de opciones terapéuticas se veía claramente reducido: la terapia combinada de

esteroides-azatioprina-acetilcisteína no solo no es efectiva para el tratamiento de esta enfermedad, sino que además se asoció con un incremento de la mortalidad⁷, con lo cual el neumólogo se encontraba frente al paciente en la situación de proveer información acerca del pronóstico de la enfermedad, prescribir inhibidores de la bomba de protones, oxigenoterapia y derivarlo a evaluación para trasplante pulmonar o eventualmente a cuidados paliativos...

Pero, recientemente, han surgido nuevas evidencias en lo que se refiere a tratamiento de los pacientes con FPI: se publicaron los resultados de los ensayos INPULSIS⁸ y ASCEND⁹ (*Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*). Abriendo un nuevo camino algo más esperanzador en el manejo de estos pacientes.

En los últimos años hemos sido testigos de un cambio en el paradigma en lo que se refiere a la patogénesis de la FPI. Previamente, algunos autores sostenían que la fibrosis surgía en respuesta a un mecanismo de injuria de tipo inflamatorio (“la fibrosis como consecuencia de inflamación”), y por lo tanto los pacientes eran medicados con altas dosis de esteroides e inmunosupresores. En cambio, el paradigma actual se enfoca en el mal funcionamiento de las células del epitelio alveolar, las que, ante una injuria crónica, responden de manera anormal con excesiva proliferación de tejido fibroso y remodelación tisular originando de esta manera la fibrosis^{10, 11, 12}.

En la patogénesis de la FPI se ha implicado la activación de diferentes vías celulares de señalización a través de tirosinquinazas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)^{13, 14}. El nintedanib (ex BIBF 1120) es un inhibidor intracelular de diversas tirosinquinazas, incluyendo: receptores para VEGF, FGF, y PDGF¹⁵.

Estudio INPULSIS

Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.

N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82

Autores: Richeldi L. et al.

El nintedanib, antiguamente conocido como BIBF 1120, es un inhibidor intracelular de

múltiples tirosinquinazas con propiedades antifibrosantes^{14, 15}.

El estudio TOMORROW¹⁶ (*To Improve Pulmonary Fibrosis with BIBF 1120*) fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, fase 2, que estudió 432 pacientes con FPI. La variable de evaluación primaria (“*endpoint primario*”) fue la caída de la capacidad vital forzada (CVF). Como variables de evaluación secundaria, se evaluaron además el número de exacerbaciones y la calidad de vida relacionada con la salud. Como resultado, el tratamiento por 12 meses con 150 mg de nintedanib dos veces al día se asoció con una reducción en la declinación de la CVF, menos exacerbaciones, y la preservación de la calidad de vida relacionada con la salud¹⁶.

Estos resultados motivaron la conducción de dos ensayos simultáneos fase III controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, INPULSIS-1 e INPULSIS-2⁸, para evaluar la eficacia y seguridad de 150 mg de nintedanib dos veces al día por 52 semanas en pacientes con FPI. La variable de evaluación primaria fue la caída anual de CVF. Además, los autores evaluaron el tiempo transcurrido hasta la primer exacerbación y cambios en el puntaje del St. George’s Respiratory Questionnaire.

El estudio se condujo en 205 centros en 24 países en América, Europa, Asia y Australia.

Es fundamental tener en cuenta los criterios de inclusión para el ensayo, ya que se eligieron pacientes con diagnóstico de FPI de menos de 5 años de evolución, mayores de 40 años de edad con **CVF mayor o igual de 50% del valor predictivo** y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) de entre 30 y 79%.

Se permitió el uso concomitante de esteroides en casos de estabilidad durante más de 8 semanas previas al enrolamiento (menos de 15 mg diarios de prednisona o dosis equivalente).

Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo esteroides a dosis mayores, azatioprina o acetilcisteína.

Luego de 6 meses de tratamiento, si la condición clínica del paciente empeorara, podían recibir, según criterio del investigador, otros fármacos como azatioprina, acetilcisteína o esteroides a dosis más altas.

Se randomizaron en total 1066 pacientes para recibir nintedanib o placebo en una proporción de 3:2.

La tasa de declinación anual de la CVF en el INPULSIS-1 en pacientes tratados fue de -114.7 ml

versus -239.9 ml en el grupo placebo (diferencia de 125.3 ml; con IC 95%: 77.7 a 172.8 ; $P < 0.001$). En el INPULSIS-2, la declinación anual de la CVF fue de -113.6 ml en la rama tratada con nintedanib y -207.3 ml en la rama placebo.

En lo referente a las variables de evaluación secundaria, en el estudio INPULSIS-1 no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo hasta la primera exacerbación ni en el porcentaje de pacientes con al menos una exacerbación reportada. En INPULSIS-2, hubo un aumento en el tiempo hasta la primer exacerbación en el grupo tratado con nintedanib (hazard ratio, 0.38 ; 95% CI, 0.19 a 0.77 ; $P = 0.005$) y en el porcentaje de pacientes con al menos una exacerbación reportada (3.6% vs. 9.6%). **En el análisis conjunto, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con nintedanib y placebo en el tiempo hasta la primer exacerbación⁸.**

En INPULSIS-1, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el delta de puntajes del SGRQ (4.34 puntos en los tratados versus 4.39 puntos en el grupo placebo. En INPULSIS-2, hubo un aumento significativo pero muy pequeño a favor del grupo tratado (2.80 puntos vs. 5.48 puntos; diferencia, -2.69 ; 95% CI, -4.95 a -0.43 ; $P = 0.02$). **En el análisis en conjunto no hubo diferencias significativas en lo referido a SGRQ⁸.**

En ambos ensayos el evento adverso más frecuente fue la diarrea (61.5% en el grupo tratado y 18.6% en el grupo placebo en el INPULSIS-1 y 63.2% y 18.3% en el INPULSIS-2). En más del 90% de los casos la diarrea fue leve o moderada y en menos del 5% de los pacientes fue motivo de discontinuación.

En los dos trabajos la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue similar para la rama tratada y placebo (INPULSIS 1: 31.1% de los pacientes tratados y 27.0% del grupo placebo; INPULSIS-2: 29.8% y 32.9% , respectivamente).

Otro evento adverso observado fue la elevación de enzimas hepáticas. En ambos ensayos hubo una proporción mayor de pacientes tratados con nintedanib que placebo. En INPULSIS-1, 4.9% de los tratados y 0.5% del placebo presentó elevación por tres veces o más de GOT y/o GPT. En INPULSIS-2 el 5.2% del grupo tratado y 0.9% del grupo placebo se asoció con dicha complicación.

En resumen, en los dos ensayos la tasa de caída anual de cambio en la CVF fue significativamente menor en la rama tratada con nintedanib que con

placebo; y analizando ambos ensayos de manera conjunta, se demostró un beneficio significativo en la tasa de declinación de la CVF con una diferencia en la tasa anual de -109.9 ml por año [95% CI, 75.9 a -144.0]⁸.

Además, hubo una proporción significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con nintedanib que en el grupo placebo de pacientes con una “respuesta en la CVF”, definida como la caída menor de 5 puntos y de 10 puntos del porcentaje del predictivo de la CVF a la semana 52.

Por lo tanto, según los estudios INPULSIS, el nintedanib reduce la declinación de la función pulmonar evaluada mediante la CVF en pacientes con FPI leve a moderada en un periodo de 52 semanas.

Su uso se asoció frecuentemente con diarrea, que en menos del 5% de los casos lleva a la suspensión del fármaco.

Un porcentaje menor de pacientes en el grupo tratado que en el grupo placebo presentaron un descenso de más de 5 puntos del porcentaje de CVF y no se demostraron cambios en el tiempo hasta la primera exacerbación ni en el puntaje del SGRQ.

En lo que se refiere al pronóstico de la FPI, existe evidencia que el **descenso de la CVF mayor al 10% a los 6 y 12 meses o 5-10% en 24 semanas se correlaciona con un aumento de la mortalidad al año siguiente**^{17, 18}. Por lo tanto, si bien estos ensayos no tienen el poder estadístico necesario como para evaluar mortalidad, el nintedanib, al asociarse con una tendencia a favor de la reducción de la tasa de declinación de la CVF, reflejaría una reducción de la mortalidad.

Estudio ASCEND

A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

N Engl J Med. 2014; 370(22): 2083-92

Autores: King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al.

Aunque los mecanismos antifibrosantes precisos de la pirfenidona no están del todo claros, se cree que su acción antifibrosante se debe al menos en parte, a la inhibición de la expresión del factor de crecimiento transformador $\beta 1$ ¹⁹.

El estudio ASCEND⁹ fue el cuarto de una serie de ensayos fase III, controlados con placebo doble ciego y aleatorizados con pirfenidona para el tratamiento de la FPI.

El primer ensayo se llevó a cabo en Japón y enrolaron 275 pacientes²⁰. En este estudio, el tratamiento con pirfenidona redujo la declinación de la CVF a la semana 52 y mejoró la supervivencia libre de enfermedad.

Posteriormente, se condujeron dos estudios multicéntricos en Estados Unidos, Japón, Europa y Australia: los estudios CAPACITY 004 y 006²¹ (*Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes*), que enrolaron 779 pacientes en 110 centros. En estos ensayos, la variable primaria de estudio fue el cambio en la CVF (diferencia entre basal y final a la semana 72). Los resultados fueron variables: se alcanzó la variable de estudio en el PIF 004 pero no en el 006, por lo que la FDA solicitó otro estudio para su aprobación. Estudiando las dos poblaciones en conjunto, el tratamiento con pirfenidona se asoció con disminución de la declinación de la CVF (8 vs 12%, $p=0,001$) con un menor número de menos muertes en el grupo tratado con pirfenidona a dosis de 2403 mg/d (6% vs 8%).

Con estos resultados, en marzo de 2011, el uso de pirfenidona fue aprobado para el tratamiento de la FPI en muchos lugares del mundo como Europa, Japón, India y, desde el año 2013, Argentina. La FDA (*Food and Drug Administration*) en los Estados Unidos solicitó la realización de un cuarto estudio, el ASCEND.

El estudio ASCEND⁹ es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de confirmar el efecto de la pirfenidona en la progresión de la enfermedad en pacientes con FPI. El estudio se llevó a cabo en 127 sitios en 9 países diferentes (11 sitios en Australia, 6 en Brasil, 2 en Croacia, 5 en Israel, 5 en México, 2 en Nueva Zelanda, 8 en Perú, 1 en Singapur, y 87 en Estados Unidos). A diferencia de lo que ocurrió con el CAPACITY²¹, en el ASCEND⁹ hubo una centralización de los procedimientos diagnósticos de la FPI.

En el ASCEND, los criterios de elegibilidad de los pacientes fueron: sujetos de entre 40 y 80 años de edad con diagnóstico centralizado de FPI según las guías ATS/ERS/JRS/ALAT 2011¹ (TCAR con patente definitiva de UIP o posible. En los casos de patente de *posible* neumonía intersticial usual (NIU), se requería la confirmación con biopsia). **La CVF debía estar entre el 50 y 90%** y la DLCO entre 30 y 90% del porcentaje del valor predictivo. Además, el estudio requería que la relación $VEF_1/$

CVF fuera igual o mayor de 0.80 y una distancia recorrida en la prueba de marcha de los 6 minutos mayor o igual a 150 metros.

Los pacientes elegibles fueron asignados de manera aleatoria para recibir pirfenidona a dosis de 2403 mg diarios, o placebo durante 52 semanas. La variable de estudio primaria a evaluar fue el *cambio en el porcentaje del predictivo de la CVF* desde el valor basal hasta la semana 52.

Como variables secundarias de estudio se evaluaron: los cambios en la distancia recorrida en la prueba de marcha de los seis minutos (DPM6M), la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (definida como el tiempo hasta la primera de las siguientes: descenso de 10 puntos en el porcentaje de la CVF predictiva, descenso de más de 50 metros en la DPM6M, o muerte) y cambios en la disnea.

Desde julio de 2011 hasta enero de 2013 se enrolaron 555 pacientes en total, de los cuales 278 recibieron pirfenidona y 277 placebo.

En ambas ramas, más del 70% de los pacientes fueron hombres, más del 90% de raza blanca y aproximadamente el 70% mayores de 65 años. La CVF promedio basal en ambos grupos fue de aproximadamente 68% del porcentaje del valor predictivo.

Del total de 555 pacientes enrolados, 522 (94%) finalizaron el ensayo.

Como resultado, el tratamiento con pirfenidona resultó en una diferencia significativa en la diferencia entre el valor de CVF al inicio y a la semana 52, expresado en porcentaje del valor predictivo ($P<0.001$). Además, a la semana 52, la proporción de pacientes con una declinación mayor a 10 puntos del porcentaje de la CVF fallecidos se redujo en un 47.9% en el grupo tratado con pirfenidona comparado con placebo (46 pacientes [16.5%] vs. 88 pacientes [31.8%]), y la proporción de pacientes que no declinaron en el porcentaje de la FVC se aumentó en un 132.5% en el grupo tratado con pirfenidona (63 pacientes [22.7%] vs. 27 pacientes [9.7%]).

La declinación media de la CVF fue 235 ml en el grupo tratado versus 428 ml en el grupo placebo (diferencia absoluta de 193 ml; diferencia relativa de 45.1%; $P<0.001$).

La caída en la declinación de la curva de la CVF a la semana 52 fue -122 ml en el grupo tratado con pirfenidona y -262 ml en el grupo placebo (diferencia absoluta 140 ml; relativa 53.5%; $P < 0.001$).

El efecto terapéutico fue evidente a partir de la semana 13 y el mismo fue ascendiendo a lo largo de la duración del ensayo.

En lo referido a las variables de estudio secundarias, la rama tratada con pirfenidona presentó una diferencia significativa a favor en el delta de la DPM6 Mentre basal y semana 52 ($P = 0.04$) ya que al finalizar el ensayo, 72 pacientes (26%) del grupo tratado y 99 (35.7%) del grupo placebo presentaron un descenso de más de 50 metros en la DPM6M (reducción relativa del 27.5% a favor de la rama tratada).

La pirfenidona redujo el riesgo relativo de muerte o progresión de la enfermedad en un 43% (hazard ratio en el grupo pirfenidona 0.57; 95% [CI], 0.43 a 0.77; $P < 0.001$).

En lo que respecta a los scores de disnea, no hubo diferencias significativas entre ambas ramas. Si bien se observó un menor número de muertes por cualquier causa en el grupo tratado con pirfenidona que en la rama placebo, esta diferencia no fue significativa.

Con respecto a los eventos adversos, la rama tratada con pirfenidona presentó mayor número de eventos adversos gastrointestinales y cutáneos. Estos en general fueron leves a moderados, y reversibles sin secuelas. El 5.4% de los pacientes que recibieron pirfenidona y el 1,4% del grupo placebo presentaron eventos adversos gastrointestinales grado 3. El 1.8% del grupo tratado y 0.4% de la rama placebo presentaron eventos adversos cutáneos a grado 3.

Como conclusión, en el estudio ASCEND la pirfenidona alcanzó la variable de estudio primaria definida como la reducción en la tasa de declinación anual de la CVF. Además, el uso de pirfenidona se asoció con una reducción en la caída de la distancia recorrida en la prueba de marcha de los 6 minutos pero no hubo diferencias en los síntomas respiratorios.

El efecto terapéutico en la CVF apareció de manera temprana y fue aumentando a medida que progresaba el estudio. El tratamiento con pirfenidona fue por lo general seguro con un aceptable perfil de efectos adversos, siendo los más frecuentes los gastrointestinales y los vinculados con la piel (generalmente leves a moderados, discontinuación en 2.2% y 2.9% vs 1.1% y 0.4%).

Agrupando la población de los tres estudios (CAPACITY 004 y 006²¹ y ASCEND⁹: 1247 pacientes

en total) y analizando la mortalidad por cualquier causa, la pirfenidona redujo el riesgo de muerte al año en un 48%, comparado con placebo (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.31 to 0.87; $P = 0.01$). Además, el riesgo de muerte por FPI al año se redujo en un 68% en el grupo tratado (hazard ratio, 0.32; 95% CI, 0.14 to 0.76; $P = 0.006$).

Consideraciones a tener en cuenta

En la editorial²² que se publicó junto a los 3 estudios que se comentan, su autor hace unas consideraciones que vale la pena mencionar. Aunque los dos INPULSIS⁸ y el ASCEND⁹ demostraron que el tratamiento resultó en reducciones relativas en la tasa de declinación de la CVF, **la rama tratada con pirfenidona del estudio ASCEND presentaba una tasa de declinación anual de la CVF media mayor que las de las ramas placebo de los dos INPULSIS** (-235 ml en el ASCEND versus -205 ml en las ramas placebo de los INPULSIS). Estas diferencias en la tasa de declinación global de la CVF entre los estudios INPULSIS y ASCEND podrían explicarse por las diferencias en los criterios de inclusión entre los dos ensayos ya que en el INPULSIS no se excluyeron pacientes con valores normales de CVF. La CVF basal media fue mayor en el INPULSIS (80% del valor predictivo aproximadamente) que en el ASCEND (68% del valor predictivo). *De manera simplificada, el paciente promedio con FPI del INPULSIS presentaba un menor compromiso funcional que el paciente promedio del ASCEND.*

Aunque estos resultados implican un hito en el tratamiento de los pacientes con FPI, debemos ser cautelosos en la extrapolación de estos hallazgos en pacientes con FPI que están por fuera de los criterios de inclusión utilizados en estos ensayos ya que estos estudios no aportan evidencia en lo que se refiere a su uso en pacientes con CVF menor del 50%, o en exacerbaciones agudas de la enfermedad²².

PANTHER-IPF

Prednisone, azathioprine and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis.

N Engl J Med 2014; 366: 1968-77

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network.

En el estudio IFIGENIA²³ (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine Annual*), los investigadores encontraron que un régimen de tres fármacos (prednisona 10 mg diarios, azatioprina y acetilcisteína) preservaba mejor la función pulmonar que un esquema de dos fármacos (azatioprina y prednisona).

Esto motivó la realización de un nuevo ensayo con tres ramas diferentes de tratamiento: el PANTHER-IPF^{24,25} (*Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*). En este estudio, los pacientes con FPI compromiso funcional leve a moderado se randomizaban para recibir el esquema de 3 fármacos (prednisona 10 mg diarios, azatioprina y acetilcisteína), acetilcisteína sola o placebo. Debido a asuntos vinculados con la seguridad, se lanzó una alerta en octubre de 2011 y se suspendió la rama de triple terapia continuando solamente con las ramas de acetilcisteína y placebo²³.

Para poder ser incluido en el PANTHER, los pacientes con FPI diagnosticadas según las guías ATS/ERS/JRS/ALAT 2011¹ debían tener entre 35 y 85 años de edad y CVF mayor de 50% y DLCO mayor de 30%. Se excluyeron aquellos pacientes con otras causas de NIU no FPI, extensión de enfisema mayor a la fibrosis en la tomografía computada de alta resolución, obstrucción al flujo aéreo (evidenciada a través de una relación VEF₁/CVF menor de 0.65 o un volumen residual mayor a 120%).

La variable de estudio primaria fue el cambio en la CVF luego de 60 semanas de tratamiento. Las variables secundarias estudiadas fueron el tiempo a la muerte, frecuencia de exacerbaciones, frecuencia de mantenimiento de la CVF, tiempo hasta la progresión de la enfermedad, cambios en la DLCO, gradiente alvéolo-arterial, PM6M, entre otros.

Luego de 60 semanas, no hubo diferencias significativas en la caída de la CVF en ambas ramas (-0.18 litros en rama tratada y -0.19 litros en rama placebo; P = 0.77).

Tampoco se evidenciaron diferencias en la tasa de muerte ni en las exacerbaciones agudas de la FPI.

La publicación de los resultados del estudio PANTHER-IPF completa el tercer estudio de la "trilogía" en el estudio de la acetilcisteína para el tratamiento de la FPI²²⁻²⁴. Pero a diferencia de lo

ocurrido con los otros dos ensayos publicados (nintedanib estudiado en el INPULSIS⁸ y pirfenidona en el ASCEND⁹), las esperanzas terapéuticas de este triple esquema terapéutico se han desvanecido ya que, según los resultados recientemente publicados, la acetilcisteína no alteraría la tasa de declinación de la CVF²⁴.

De todos modos y pese a las alentadoras novedades, surgen muchos interrogantes: ¿durante cuánto tiempo perduran los efectos beneficiosos de estos fármacos?, ¿se podrían asociar en un mismo esquema la pirfenidona junto con el nintedanib?, ¿hay algún fenotipo de FPI "respondedor"?, ¿cuál es el rol de estas drogas en las enfermedades difusas del parénquima pulmonar fibrosantes no FPI? ¿Y en las NIU no FPI, como en la artritis reumatoide o bien la neumonitis por hipersensibilidad crónica?, ¿estos fármacos tienen indicación en fases muy tempranas de FPI en donde aún no hay compromiso funcional?

Aún quedan muchas preguntas y se necesitan más estudios bien diseñados para empezar a contestarlas. La buena noticia es que en estos últimos años se han podido desarrollar un gran número de ensayos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo que permitieron generar un importante volumen de evidencias.

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. Vancheri C, Failla M, Crimi N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010;35(3): 496-504.
3. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-151.
4. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 591-00.
5. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315: 1650-1659.
6. Riss J, Khanna C, Koo S, et al. Cancers as wounds that do not heal: differences and similarities between renal regeneration/repair and renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 7216-7224.
7. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
8. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety

- of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
9. 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.
 10. Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2004;25(4):749-758.
 11. Raghu G, Chang J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current trends in management. *Clin Chest Med*. 2004;25(4):621-36.
 12. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345(7):517
 13. Grimminger F, Schermuly RT, Ghofrani HA. Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors. *Nat Rev* 2010; 9: 956-970.
 14. Beyer C, Distler JH. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: translation of basic research to human disease. *BiochimBiophysActa* 2013; 1832: 897-04.
 15. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur-Respir J* 2007; 29:976-85.
 16. Richeldi L, Costabel U, Selman M. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1079-87.
 17. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J RespirCrit Care Med* 2003;168: 538-542.
 18. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J RespirCrit Care Med* 2003;168: 543-548.
 19. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, et al. Pirfenidone treatment decreases transforming growth factor-beta1 and matrix proteins and ameliorates fibrosis in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* 2002; 2: 111-9.
 20. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J RespirCrit Care Med* 2005;171:1040-1047.
 21. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-1769.
 22. Hunninghake GM. A new hope for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22):2142-3.
 23. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.
 24. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 366: 1968-77.
 25. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2013; 370: 2093-101.