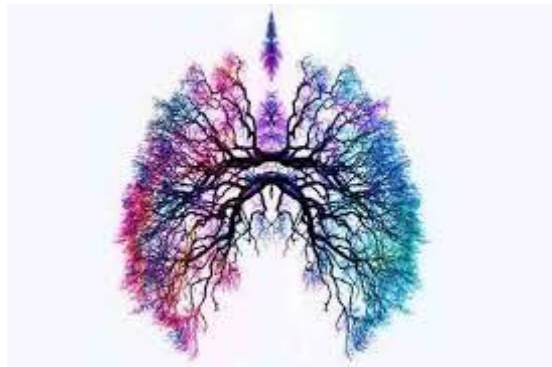


**Trabajo Final de Grado  
Grado de Medicina**

**Manejo farmacológico de la Fibrosis  
Pulmonar Idiopática; búsqueda de  
nuevos tratamientos.**



**AUTOR: MARÍA CRISTINA GINARTE JOVER**

**TUTOR: Dr. JAVIER MILARA PAYÁ**

**UNIVERSIDAD JAIME I**

**CASTELLÓN, 2019**

---

# INDICE

1.	HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR.....	4
2.	ABREVIATURAS.....	5
3.	RESUMEN .....	6
4.	ABSTRACT.....	7
5.	EXTENDED SUMMARY.....	8
5.1	Objective:.....	8
5.2	Summary .....	8
5.3	Systematic review .....	9
5.4	Conclusions.....	9
6.	INTRODUCCIÓN.....	11
6.1	Fibrosis pulmonar idiopática: Definición y Epidemiología.....	11
6.2	Patobiología de la fibrosis pulmonar idiopática.....	12
6.3	Diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática.....	17
6.4	Terapias actuales en la fibrosis pulmonar idiopática.....	19
6.5	Objetivos esperables en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.....	23
7.	OBJETIVOS .....	24
7.1	Objetivo General.....	24
8.	MÉTODO .....	25
8.1	Estrategia de búsqueda.....	25
8.2	Criterios de inclusión y exclusión.....	25
8.3	Extracción de datos .....	26
8.4	Evaluación de la calidad metodológica y síntesis de la evidencia científica.....	26
8.5	Análisis y síntesis de los datos.....	26
9.	RESULTADOS.....	28
9.1	Resultados de búsquedas.....	28

---

9.2	Detalles de los estudios incluidos. ....	29
9.3	Resultados de los estudios incluidos.....	29
10.	DISCUSIÓN .....	41
11.	CONCLUSIONES .....	44
12.	REFERENCIAS.....	45
13.	ANEXOS .....	50

# 1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** Manejo farmacológico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática; búsqueda de nuevos tratamientos.

**ALUMNO/A:** María Cristina Ginarte Jover

**DNI:** 03960438E

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Dr. Javier Milara Payá.

MILARA PAYA

JAVIER - 29191882Y

Fdo (Tutor/a): .....

Firmado digitalmente por MILARA PAYA JAVIER - 29191882Y  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,  
serialNumber=dCNES-29191882Y, givenName=JAVIER,  
sn=MILARA PAYA, cn=MILARA PAYA JAVIER - 29191882Y  
Fecha: 2019.05.12 20:14:46 +02'00'

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):** Dra. Celia Milagros Sanz García.

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## 2. ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

DAD: Daño alveolar difuso

ADN: Ácido desoxirribonucleico

DAD: Daño alveolar difuso

DLCO: Capacidad de difusión pulmonar

FP: Fibrosis pulmonar

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática

FVC: Capacidad vital forzada

IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis

MEC: Matriz extracelular

PF: Pulmonary fibrosis

RE: Retículo endoplasmático

RGE: Reflujo gastroesofágico

TC: Tomografía computarizada

TEM: Transición epitelial a mesenquimatosa

TGF: Factor de crecimiento transformante

UCSD SOBQ (Disnea): Cuestionario de insuficiencia respiratoria de la Universidad de California San Diego

SGRQ: Cuestionario Respiratorio de St. George.

DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

FVC: Capacidad vital forzada media

### 3. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma inespecífica de neumonía intersticial fibrosante y progresiva. Su presentación clínica es bastante característica, predominando como síntoma principal la tos persistente. En el examen físico se puede percibir crepitaciones basales bilaterales e hipocratismo digital. El tabaquismo es considerado un factor importante en la aparición de esta patología, ya que se ha visto presente en la mayoría de los enfermos con FPI.

**OBJETIVO:** Analizar la eficacia y toxicidad de los nuevos tratamientos farmacológicos de la fibrosis pulmonar idiopática, en el desarrollo clínico (Fase I-III) frente a placebo, Nintedanib o Pirfenidona.

**DISEÑO:** Revisión bibliográfica en PubMed, Medline, EMBASE, Clinical Trials.gov y EU Clinical Trial, teniendo en cuenta las palabras claves: idiopathic pulmonary fibrosis clinical trial. Los criterios de inclusión han sido: investigaciones de Fase I-III, más de 20 pacientes, y se han excluido los estudios observacionales.

**RESULTADOS:** Se analizaron, 13 artículos sobre la terapia actual de la FPI. Tras considerar a las estatinas como fármacos no adecuados para este tipo de pacientes, las investigaciones se centraron en la pirfenidona y el nintedanib, ofreciendo buenos resultados y consolidándose como tratamiento actual. Varios estudios recientes sugieren el uso de otros medicamentos, tanto como terapia individual como coadyuvante a los 2 anteriores. Los fármacos que han ofrecido mejores posibilidades terapéuticas son la acetilcisteína, y la pentraxina.

**CONCLUSIONES:** Aunque la N-acetilcisteína fue considerada como un tratamiento no válido en el estudio PANTHER, hay evidencias que consideran su idoneidad tanto como monoterapia o como coadyuvante. La pentraxina ha ofrecido buenos resultados, siendo necesarias más investigaciones que avalen su eficacia, especialmente en sus parámetros de seguridad clínica.

#### 4. ABSTRACT

**BACKGROUND:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a nonspecific interstitial fibrosis and progressive pneumonia. Its clinical presentation is quite characteristic: persistent cough. In the physical examination you can perceive bilateral basal crackles and digital clubbing. Smoking is considered as the main factor of appearance, since it is discovered in most patients.

**OBJECTIVE:** Analyze efficiency and toxicity of new pharmacological treatments of the idiopathic pulmonary fibrosis, during clinical development (phase I-III) against placebo, nintedanib or pirfenidone.

**METHODS:** Bibliographic review in PubMed, Medline, EMBASE, Clinical Trials.gov and EU Clinical Trial, taking into account the key words: idiopathic pulmonary fibrosis clinical trial. The inclusion criteria were: Phase I-III investigations, more than 20 patients, and observational studies were excluded.

**RESULTS:** Thirteen articles on current FPI therapy were analyzed. After considering statins as drugs not suitable for this type of patient, research focused on pirfenidone and nintedanib, offering good results and consolidating as current treatment. Several recent studies suggest the use of other medications, both as an individual therapy and as an adjuvant to the previous 2. The drugs that have offered better therapeutic possibilities are acetylcysteine, and pentraxin

**CONCLUSIONS:** Although N-acetylcysteine was considered an invalid treatment in the PANTHER study, there are evidences that consider its suitability as a monotherapy or as a coadjuvant. Pentraxin has offered good results, and further research is needed to support its efficacy, especially in its clinical safety parameters.

## 5. EXTENDED SUMMARY

### 5.1 Objective:

Analyze efficiency and toxicity of new pharmacological treatments of the idiopathic pulmonary fibrosis, during clinical development (phase I-III) against placebo, nintedanib or pirfenidone.

### 5.2 Summary

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a specific form of interstitial fibrosing pneumonia, which occurs mainly in older men. Its clinical presentation can be quite characteristic. Persistent cough, usually months of evolution, often installed after an acute respiratory picture in a man over 60 is the most common initial complaint. The physical examination shows bilateral basal crackles in more than 70% of patients and digital clubbing in around 20%. The history of smoking is found in most patients.

It has been shown that cigarette smoke has a strong association with the development of the disease. An association with exposure to metal or wood dust, agricultural activities, hairdressers, stone cutters or polishers and exposure to livestock and dust from plants or animals has also been described. Microbial agents have also been studied, especially chronic viral infections, particularly Epstein Barr virus and hepatitis C, but with contradictory results

The diagnosis of the disease requires the exclusion of other known causes of interstitial lung disease that may, at some stage of their evolution, give the radiological and histopathological pattern similar to IPU by IPF. It also requires the characteristic radiological pattern of UIP in high-resolution computed tomography of the chest, when patients are not submitted to lung surgical biopsy. This pattern is expressed with reticular opacities often associated with traction and honeycomb bronchiectasis, a critical element to make the diagnosis, with basal and peripheral distribution and also in patches. The honeycomb is made up of clusters of cystic air spaces of comparable diameters of 3-10 mm (occasionally up to 2.5 cm), subpleural, with defined walls (Figure 1). There may be frosted glass, but less than the reticulated glass. Mediastinal adenopathies may appear, generally less than 1.5 cm. Pleural alterations, micronodules, air trapping, non-honeycomb cysts, extensive ground glass, consolidations, peribronchovascular distribution are all alterations that strongly suggest an alternative diagnosis.

Current therapy for IPF attempts to stop the process of progressive fibrosis, alleviate the symptoms that the disease produces, identify, and treat complications. Several studies strongly suggest that IPF are several diseases and that is why it is a challenge for the future, because of its difficulty in finding



valid treatments. In 1999, the first international consensus on the diagnosis and treatment of this disease was published. In 2011, the Societies of Respiratory Diseases of Europe, AUA, Asia and Latin America, recommended not treating patients with corticosteroid monotherapy or the classical combination of therapy with prednisone, azathioprine and N acetyl cysteine, which has been used universally.

### **5.3 Systematic review**

The present investigation is based on a review of pulmonary fibrosis treatment, specifically through the news drugs. A search has been made in specialized databases such as PubMed, Cochrane and EMBASE; and in digital libraries such as ClinicalTrials.gov.

The keywords were: Idiopathic pulmonary fibrosis; idiopathic pulmonary fibrosis clinical trial; idiopathic pulmonary fibrosis study.

The equations used idiopathic pulmonary fibrosis AND treatment, idiopathic pulmonary fibrosis AND acetilcisteína AND pirfenidona AND nintedanib, idiopathic pulmonary fibrosis AND pentraxina.

The criteria that have been used for the search are:

Inclusion criteria:

- Clinical trial (Phase I, II y III)
- Publications made between 2013 and 2018.
- Text complete.
- Studies in humans and animals.
- Languages: English.

Exclusion criteria

- Observational studies.

### **5.4 Conclusions**

The cause (s) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) remains unknown, as well as the factors that result in the progression of this disease. It has not yet been conclusively demonstrated that established medical treatments benefit patients with this disease, and IPF continues to have a worse prognosis than many common malignancies. Recent findings suggest that, together with pirfenidona and nintedanib drugs, accepted as current therapy for this type of patients; other pharmacological

alternatives may appear that may be effective in stopping the progression of the disease. After the certification that statins are not valid medicines in the treatment of IPF, and which can also lead to serious adverse situations; Research has pointed to other alternatives such as, acetylcysteine and pentraxin.

As for acetylcysteine, it seems to have an important role in the regression of the symptomatology and improving the lower parameters of the IPF. To be able to corroborate it, it is recommended to carry out more studies about its functionality. In order for pentraxin to be a good alternative to current treatments, more studies should be carried out, focused on a tolerance and adverse effects in this pathology.

It would be interesting to work on the early detection of the disease by primary care and the referral in a unit with a multidisciplinary team prepared in the diagnosis and monitoring of the disease. Continue research aimed at understanding the processes related to the etiopathogenesis of IPF to control the disease, improve the quality of life of patients and prevent lung transplantation.

## 6. INTRODUCCIÓN

### 6.1 Fibrosis pulmonar idiopática: Definición y Epidemiología.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de patologías que comprenden más de 200 entidades [1]. Aunque clínicamente las diferentes EPI tienen presentaciones más bien similares (dificultad respiratoria creciente, una función pulmonar restrictiva, un intercambio de gases deteriorado y un sombreado generalizado en la radiografía de tórax), comprenden un espectro muy amplio de patologías, manifestaciones clínicas y resultados. Aproximadamente dos tercios de los casos de EPI no tienen etiología informada [2].

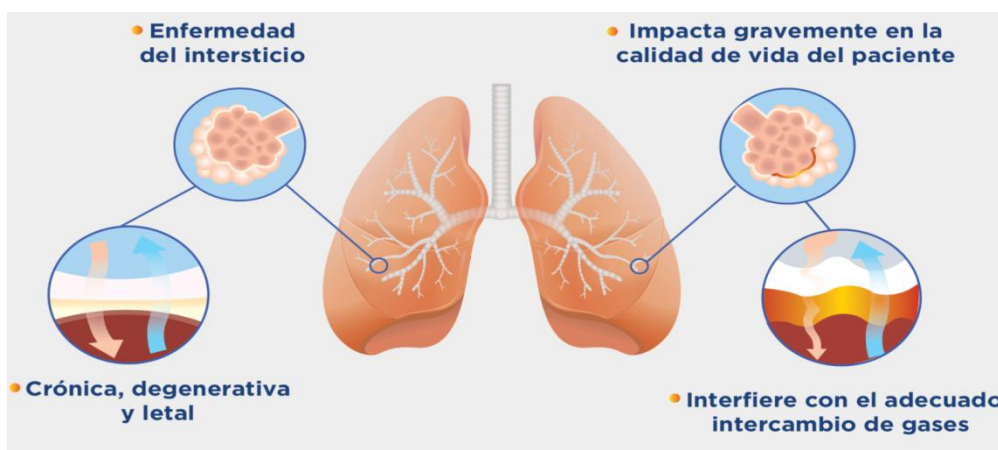


Figura 1

La FPI se presenta en todo el mundo[3]. Observándose un aumento en la prevalencia de la enfermedad, aunque no está claro si es debido a una mayor detección y reconocimiento o a un verdadero aumento en la incidencia. La incidencia de la FPI es mayor en América del Norte y Europa (3 a 9 casos por 100,000 personas-año) que en Sudamérica y Este de Asia (menos de 4 casos por 100,000 personas-año). En los Estados Unidos, se ha informado que la prevalencia de la FPI oscila entre 10 y 60 casos por 100.000 habitantes, aunque en un estudio realizado en el 2011 se detectaron 494 casos por 100.000 habitantes en adultos mayores de 65 años, representando el doble de la prevalencia registrada 10 años antes. Un incremento en las tasas de ingresos hospitalarios y defunciones debidas a FPI también sugiere un aumento de esta enfermedad.

La FPI se caracteriza por ser una enfermedad pulmonar crónica y progresiva de causa desconocida y que se caracteriza por el patrón histopatológico de la neumonía intersticial habitual. La progresión a insuficiencia respiratoria en etapa terminal y la muerte dentro de los 5 años posteriores al inicio de los

síntomas es muy característica de la entidad [4, 5] (Anexo 3). Hasta la fecha, no se ha demostrado definitivamente que las terapias farmacológicas mejoren la supervivencia.

## **6.2 Patobiología de la fibrosis pulmonar idiopática**

El modelo hipotético inicial del desarrollo de esta enfermedad, propuesto hace más de 3 décadas, sugería que la inflamación crónica era la causa subyacente de la fibrosis pulmonar idiopática [6, 7]. Esta hipótesis se cuestionó posteriormente en base a las siguientes observaciones clínicas:

- Que las medidas de la inflamación del tejido se correlacionan pobremente con la gravedad o el resultado de la fibrosis pulmonar.
- Que el uso de fármacos inmunosupresores no influye en la historia natural de la enfermedad [8].

En cambio, se propuso una hipótesis competitiva de que la fibrosis pulmonar resulta de episodios repetidos de lesión en células epiteliales alveolares de causa, en gran parte, desconocida. Aunque esto es una probabilidad, parece estar asociada con una liberación de mediadores profibróticos (como TGF $\beta$ 1) que fomenta la activación de fibroblastos no controlada, pero es independiente de la inflamación anterior.

Durante la última década, los siguientes conceptos han conducido a un refinamiento de esta última hipótesis:

- La pérdida de integridad de la membrana basal (MB) de la barrera alveolar-capilar representa el "punto de no retorno" que favorece la fibrosis patológica en lugar de restablecer la arquitectura pulmonar normal.
- El fracaso de la reepitelización y la reendotelización en el contexto de la pérdida de la integridad de la membrana basal en la neumonía intersticial común, asociada con la enfermedad intestinal idiopática conduce a una arquitectura pulmonar destruida y fibrosis patológica.
- El factor de crecimiento transformante Beta (TGF- $\beta$ ) es necesario, pero no del todo suficiente para promover la fibrosis permanente.
- Es necesaria una lesión persistente / antígeno / irritante para la propagación de la fibrosis.
- La transición epitelial a mesenquimatoso (TEM) y una célula progenitora derivada de la médula ósea (el fibrocito) son mecanismos celulares críticos en la regulación de la fibrosis [9].

Se propuso la transición de las células endoteliales a mesenquimales como otra fuente de fibroblastos que contribuyen potencialmente a la fibrosis pulmonar, y también a la hipertensión pulmonar a menudo asociada a la fibrosis pulmonar idiopática, lo que augura un mal pronóstico [10, 11]. Actualmente, existe un interés en conocer la evolución en las células mesoteliales pleurales, así como en los pericitos pulmonares, como fuentes significativas de miofibroblastos pulmonares en la fibrosis pulmonar idiopática [12-14], ver Figura 2.

La patogenia de la fibrosis en pacientes con enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas se asocia con los siguientes eventos:

- La pérdida de células epiteliales de tipo I y células endoteliales.
- La pérdida de la integridad de la membrana basal de la barrera alveolar-capilar con el colapso de las estructuras alveolares y la fusión de sus membranas [15-21].
- La proliferación de células epiteliales alveolares de tipo II y células endoteliales en una matriz extracelular (ECM) inadecuada sin el restablecimiento de estructuras alveolares normales.
- El reclutamiento y la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, con la deposición de ECM madura que conduce a fibrosis alveolar terminal [15-21]. Este proceso da como resultado la pérdida de estructuras alveolares que pueden incluir todo el lóbulo anatómico. Cuando las células epiteliales alveolares de tipo I se dañan o se pierden, se cree que las células epiteliales alveolares de tipo II experimentan una proliferación hiperplásica para cubrir las membranas basales expuestas que contribuyen a la fibrosis pulmonar [9].

Dado que los fibroblastos de pulmón y los miofibroblastos desempeñan un papel importante en la formación de ECM en la fibrosis pulmonar, el origen de las poblaciones expandidas de estas células en los pulmones es de gran interés.

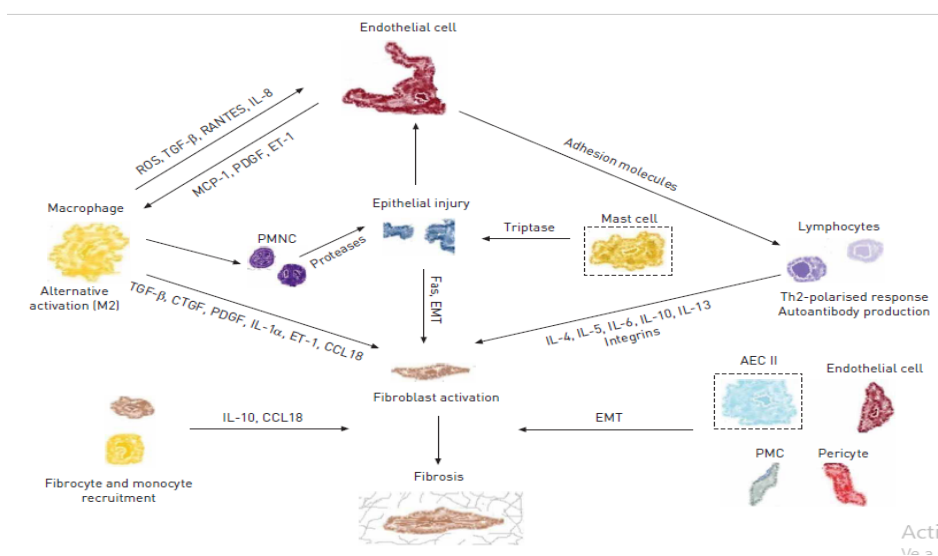


Figura 2 Posibles participantes en el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad pulmonar intersticial [3].

Existe una teoría clásica y cuatro teorías contemporáneas sobre el origen de los fibroblastos / miofibroblastos [20, 22]. El concepto clásico parte de que la lesión tisular induce la activación de un fibroblasto residente para proliferar y expresar los constituyentes de la MEC.

Una teoría contemporánea es que la lesión tisular con la presencia de TGF- $\beta$  induce a las células epiteliales a la transición a un fenotipo mesenquimatoso, el fibroblasto / miofibroblasto que posteriormente contribuye a la fibroproliferación [23, 24]. Otra teoría actual es que los fibrocitos circulantes son células progenitoras mesenquimales que se alojan y extravasan en sitios de lesión tisular, se diferencian en fibroblastos / miofibroblastos y contribuyen a la generación de MEC durante la fibroproliferación [19, 22].

Con respecto a la transición epitelial a mesenquimatosa, varios estudios [23-25] han demostrado que los neumocitos alveolares de tipo II pueden servir como células progenitoras que, en respuesta al TGF- $\beta$ , pueden diferenciarse en fibroblastos / miofibroblastos con la generación de MEC. Además, los estudios han sugerido que la transición epitelial a mesenquimatosa se puede encontrar in vivo en los pulmones y puede contribuir a la fibrosis en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática [9]. De hecho, en esta patología, a diferencia de pulmones normal, se han visto marcadores en las células epiteliales alveolares tipo II como TTF-1 y pro SPB localizados con  $\alpha$ SMA en uno y pro SPC localizados con proteínas mesenquimáticas  $\alpha$ SMA, N-cadherina y calponina-1 en otro informe en células epiteliales alveolares [26]. El proceso de transición epitelial a mesenquimatosa puede evaluarse por la pérdida de expresión de marcadores epiteliales como las proteínas de unión estrecha E-cadherina, ZO-1 o los marcadores epiteliales citoqueratina 5, 18 y la regulación al alza de

---

marcadores mesenquimales como colágeno tipo I, fibronectina, actina del músculo liso  $\alpha$  y vimentina. TGF $\beta$ 1 puede ser un candidato principal para la transición epitelial a mesenquimatosa inducida en la fibrosis pulmonar idiopática, pero el aumento de la tensión del retículo endoplasmático (RE) en AEC II también puede desempeñar un papel importante [26]. Sin embargo, el papel de la transición epitelial a mesenquimatosa de la AEC tipo II como fuente de miofibroblastos en la fibrosis pulmonar idiopática se encuentra actualmente en debate. La evidencia parece indicar que los pericitos (es decir, "transición de pericito a miofibroblasto") o células mesoteliales pleurales pueden contribuir significativamente a la población de miofibroblastos en la fibrosis pulmonar idiopática [12-14].

Los fibrocitos se identificaron por primera vez en 1994 como células progenitoras circulantes que migran hacia las heridas y contribuyen a la reparación de los tejidos [27]. Los fibrocitos circulantes parecen originarse en la médula ósea, y estas células expresan constitutivamente marcadores de células hematopoyéticas (CD45, complejo de histocompatibilidad principal II y CD34) y células estromales (colágenos I y III y fibronectina) [20, 27-31]. Además, los fibrocitos pueden experimentar diferenciación en fibroblastos / miofibroblastos con el aumento de la expresión de la actina del músculo liso  $\alpha$  en respuesta a TGF- $\beta$  y endotelina 1 [30, 32-34]. En modelos de ratón con fibrosis pulmonar [30, 35], la inhibición del tráfico y la extravasación de fibrocitos en los pulmones se asocia con una reducción marcada en la fibrosis pulmonar. Un estudio [36] de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial fibrótica idiopática demostró que la cantidad de fibrocitos circulantes era en orden de magnitud mayor que en los sujetos de control sanos. Este estudio fue confirmado por otro estudio [37] en el que el tejido pulmonar de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática demostró la presencia de fibrocitos que coexpresaban marcadores de producción de colágeno y actina del músculo liso  $\alpha$ ; el número de fibrocitos en el tejido pulmonar de estos pacientes se correlacionó directamente con el número de focos fibroblásticos. Además, se ha demostrado que niveles elevados de fibrocitos circulantes en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática [38] se correlaciona directamente tanto con las exacerbaciones como con un peor pronóstico. En la fibrosis pulmonar idiopática las células epiteliales alveolares pueden tener efecto importante en el reclutamiento de fibrocitos a medida que liberan CXCL12 y CCL2 que atraen a los fibrocitos después de la interacción con CXCR4 o CCR2. En el tejido pulmonar de fibrosis pulmonar idiopática el número de células que expresan CXCL12 y CXCR4 fue mayor que en los controles [39]. Se demostró que las estrategias para neutralizar CXCR12 mediante anticuerpos o antagonistas en CXCR4 alivian la respuesta fibrótica pulmonar inducida por bleomicina [30, 39].

Los resultados de los estudios anteriores subrayan la importancia de la extravasación de fibrocitos en los pulmones durante la patogénesis de la fibrosis pulmonar e indican que los fibrocitos circulantes

---

pueden contribuir a la expansión de la población de fibroblastos / miofibroblastos en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y otros trastornos fibroproliferativos del pulmón [9].

Existen evidencias que señalan la importancia del estrés del retículo endoplásmico (RE) [26, 40]. El estrés del retículo endoplasmático aumenta cuando hay un desequilibrio entre la demanda de síntesis de proteínas y la capacidad del mismo para sintetizar, procesar, plegar y empaquetar las proteínas. Se ha demostrado la influencia de factores exógenos que afectan directamente al RE, como son el humo de tabaco, inhalación de partículas "ocupacionales", virus (herpesvirus), estrés oxidativo, y causas genéticas como mutaciones de SPC (fibrosis pulmonar idiopática familiar), envejecimiento... Como resultado, este proceso se asocia con una ruta de degradación de proteínas proteasómicas de ubiquitina comprometida y que resulta en una acumulación de proteínas mal plegadas [40].

Dependiendo de su fuerza, el estrés del retículo endoplasmático puede no solo desencadenar la apoptosis de las células epiteliales alveolares, sino que también puede provocar una transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) [41]. El estrés del retículo endoplasmático prolongado da como resultado la apoptosis, mientras que el estrés RE moderado implica EMT. Actualmente, la disfunción de las células epiteliales alveolares se considera una de las principales causas de la fibrosis pulmonar idiopática.

Profundizando en el aspecto genético de esta enfermedad las variaciones en los genes (DSP, AKAP13, CTNNA y DPP9) que son responsables de la adhesión celular, la integridad y la mecanotransducción (la generación de señales eléctricas de un estímulo mecánico) también confieren una predisposición a la FPI [3]. Un polimorfismo de un solo nucleótido (rs35705950) en la región promotora de MUC5B aumenta sustancialmente el riesgo de FPI. MUC5B codifica la mucina 5B, una glucoproteína necesaria para la depuración de las vías respiratorias y las respuestas inmunes innatas a las bacterias.

El alelo menor rs35705950 conduce a la sobreexpresión de mucina 5B en células epiteliales de las vías respiratorias pequeñas, un hallazgo universal en pacientes con FPI (independientemente del genotipo MUC5B). Aunque el mecanismo que vincula la sobreexpresión de la mucina 5B y el riesgo de FPI sigue siendo desconocido, algunos investigadores han planteado la hipótesis de que un aclaramiento mucociliar aberrante puede provocar alteraciones en el microbioma pulmonar y respuestas inmunitarias innatas que promueven la FPI [3].

El daño alveolar difuso (DAD) se produce en las exacerbaciones agudas en un pulmón inflamado y cicatrizado irreversiblemente. Clínicamente, las exacerbaciones agudas en la fibrosis pulmonar idiopática se definen por:



- 
- Disnea progresiva durante al menos un mes
  - Aparición de nuevos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax
  - Hipoxemia progresiva
  - Ausencia de una causa obvia (infecciones) [42].

La lesión epitelial alveolar, tal vez secundaria a un mayor estrés del retículo endoplasmático, puede representar un contribuyente temprano a la patología pulmonar en las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática que, de lo contrario, se caracterizan por membranas hialinas, rellenos alveolares con material proteináceo y una neumonía organizada bastante difusa por todo el territorio pulmonar [26].

En apariencia, lo que impulsa el curso clínico implacablemente progresivo en la fibrosis pulmonar idiopática no se entiende completamente [26]. En este contexto, si los mecanismos de iniciación y progresión en la fibrosis pulmonar idiopática se producen de forma estrictamente secuencial, un tratamiento ideal debería abordar las vías moleculares de iniciación y progresión de esta patología.

### **6.3 Diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática.**

Si la historia clínica y el examen físico sugieren una posible enfermedad pulmonar intersticial, se debe obtener una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) para determinar si la enfermedad está presente e identificar patrones radiológicos específicos que ayuden a mejorar el diagnóstico diferencial. En los protocolos a seguir se debe tener en cuenta las imágenes inspiratorias y espiratorias, y reconstrucciones delgadas ( $\leq 1.25$  mm) y un pequeño campo de visión de las lesiones. Aunque las imágenes inspiratorias deben ser contiguas, las espiratorias pueden ser no contiguas para minimizar la exposición a la radiación [43].

Una vez identificada la enfermedad tras la imagen, se debe realizar una nueva historia clínica y examen físico con el objetivo de realizar un diagnóstico diferencial centrado en la identificación de los síntomas y signos característicos de las enfermedades pulmonares intersticiales, como la neumonitis por hipersensibilidad crónica, o que están relacionados con ella, como la enfermedad del tejido conectivo (Figura 3), que es más común en adultos jóvenes y de mediana edad con enfermedad pulmonar intersticial. Una ventaja es que se puede usar para inferir si el patrón histológico de la fibrosis pulmonar idiopática está presente, evitando así la necesidad de una biopsia de pulmón en algunos casos. Este patrón, denominado "neumonía intersticial habitual", consiste en fibrosis paraseptal heterogénea con distorsión arquitectónica. El término "neumonía intersticial habitual" también se utiliza para describir un patrón de TC de alta resolución caracterizado por reticulación

bilateral y panal de abejas que es predominantemente periférico y en los lóbulos inferiores, que tiene un alto valor predictivo positivo [44].

Características atípicas en la TC, que incluya predominio del pulmón superior o mediopulmonar, predominio peribroncovascular, preservación subpleural, consolidación predominante, opacidades extensas de vidrio esmerilado, atenuación extensa del mosaico, y los nódulos o quistes difusos, deben generar sospechas de una enfermedad pulmonar intersticial distinta de la fibrosis pulmonar idiopática [43]. La identificación de estas características puede ser difícil, y la derivación a un centro especializado en la enfermedad pulmonar intersticial puede ayudar a establecer un diagnóstico preciso sin la necesidad de realizar una biopsia pulmonar.

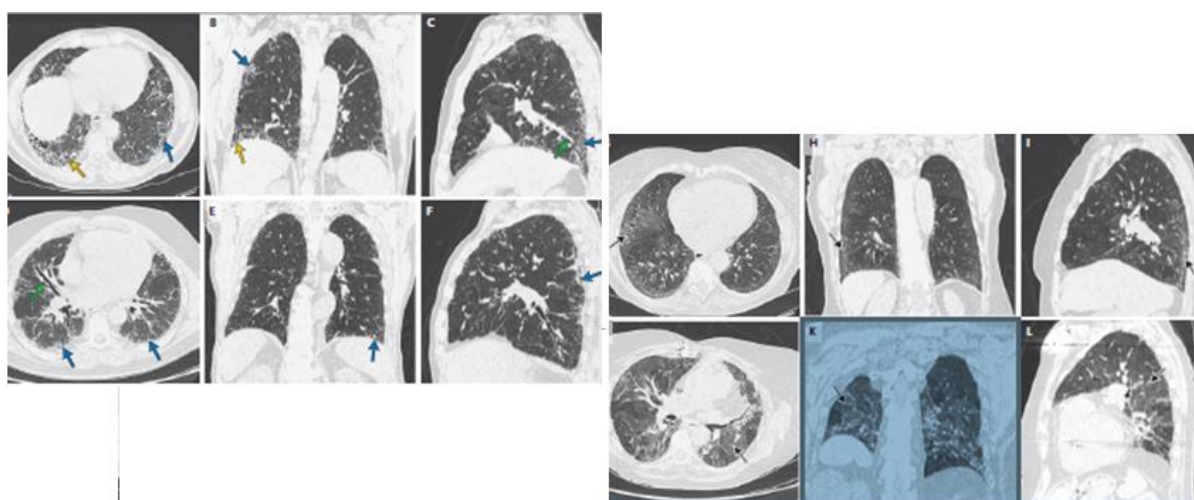


Figura 3 Imágenes de TC de tórax [3]

Cuando la combinación de datos clínicos y de imágenes no es diagnóstica, se puede considerar una biopsia toracoscópica de pulmón si se espera que los resultados influyan en la terapia. Las muestras de biopsia deben tomarse de múltiples lóbulos y se debe evitar tomar muestras de las áreas más gravemente afectadas, ya que las muestras de estas áreas suelen mostrar fibrosis no diagnóstica avanzada.

Si se encuentra un patrón histológico de neumonía intersticial habitual en ausencia de una causa conocida, la IPF a menudo se puede diagnosticar con confianza [43]. En otras circunstancias, a pesar de la disponibilidad de datos clínicos extensos, la confirmación del diagnóstico sigue siendo un desafío, especialmente para el personal no experto.

#### **6.4 Terapias actuales en la fibrosis pulmonar idiopática.**

A pesar de las extensas investigaciones sobre la fibrosis pulmonar idiopática, hasta ahora no se ha demostrado fehacientemente que la terapia mejore definitivamente la supervivencia o la calidad de vida. En 2011, la American Thoracic Society, la European Respiratory Society, la Japanese Respiratory Society y la Latin American Thoracic Association publicaron directrices conjuntas para el manejo basado en la evidencia de la fibrosis pulmonar idiopática [45]. El desarrollo de la "mejor terapia de apoyo" es uno de los principales enfoques para el manejo de la fibrosis pulmonar idiopática y se recomienda a pesar de la fortaleza variable en la evidencia encontrada hasta ahora. Tales terapias incluyen oxígeno suplementario para la hipoxemia en reposo, rehabilitación pulmonar, y trasplante de pulmón en candidatos apropiados. Otra categoría de tratamiento incluye el uso de agentes farmacológicos con intención terapéutica, aún en fase de investigación. Los medicamentos estudiados van desde fármacos dirigidos a comorbilidades hasta aquellos dirigidos a detener la fibroproliferación.

El reflujo gastroesofágico (RGE) se ha considerado como un factor de riesgo para la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática debido a microaspiraciones crónicas de contenido gástrico. Como resultado, el uso de medicamentos para combatir el RGE se describió como un factor de predicción independiente para un mayor tiempo de supervivencia en la fibrosis pulmonar idiopática y una puntuación de fibrosis de tomografía computarizada (TC) [46]. Sin embargo, estos datos provienen de análisis retrospectivos y deberían ser corroborados en ensayos clínicos prospectivos.

La hipertensión arterial pulmonar es otra afección con mayor prevalencia en la fibrosis pulmonar idiopática. Se cree que la distorsión del parénquima en la enfermedad pulmonar intersticial grave provoca anomalías en el sistema vascular pulmonar, incluida la producción deficiente de óxido nítrico, la vasoconstricción y la remodelación que contribuyen potencialmente al intercambio de gases alterado. En el ensayo STEP-IPF, los investigadores trataron a pacientes con fibrosis pulmonar idiopática grave (DLCO <35%) con el inhibidor de la PDE5, Sildenafil, que mejora la señalización a través de la vía del óxido nítrico y promueve la vasodilatación arterial pulmonar (en áreas pulmonares bien ventiladas). Si bien en la población general, Sildenafil no cumplió con la medida esperada de resultados en el test de la marcha de 6 minutos, sí hubo mejoras pequeñas, pero estadísticamente significativas en las medidas secundarias: la DLCO, la oxigenación arterial, los síntomas de disnea y la calidad de vida en comparación al placebo [47]. Sin embargo, el Sildenafil mejoró significativamente el test de la marcha durante 6 minutos (en 99.3m) en el subgrupo de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y disfunción sistólica ventricular derecha que se asoció con una mejoría en la calidad de vida. Sildenafil pudo haber actuado en este grupo al reducir la hipertensión pulmonar [48].

---

Recientemente, cualquier utilidad terapéutica del tratamiento "antiinflamatorio/ inmunomodulador" en la fibrosis pulmonar idiopática fue cuestionada severamente por el resultado desfavorable del ensayo PANTHER del consorcio IPF-Net donde el tratamiento con prednisona / azatioprina y N-acetil L-cisteína (NAC) tuvo que finalizar prematuramente debido a un aumento de la mortalidad (8 con el tratamiento triple versus 1 con placebo;  $p < 0,01$ ), a hospitalizaciones y a eventos adversos graves [49]. El estudio se diseñó basándose en el resultado del estudio IFIGENIA anterior en fibrosis pulmonar idiopática donde se agregó placebo y NAC combinado con prednisona / azatioprina. En IFIGENIA, la adición de NAC a azatioprina / prednisona produjo una disminución más lenta de la función pulmonar en comparación con el placebo que se añadió a azatioprina / prednisona [50]. La NAC es un precursor del glutatión antioxidante endógeno y se ha postulado que el tratamiento con altas dosis de NAC puede revertir un desequilibrio oxidante-antioxidante que contribuiría a propagar la reacción fibrótica progresiva en la fibrosis pulmonar idiopática.

Un ensayo clínico que utilizó INF- $\gamma$ 1b combinado con prednisona no encontró beneficios en la duración de la supervivencia sin progresión, en la función pulmonar o en la calidad de vida [51].

Aunque eficaces en la hipertensión pulmonar, los antagonistas del receptor endotelina-1 (ET-1) fracasaron en los ensayos clínicos de fibrosis pulmonar idiopática. ET-1 es un péptido vasoconstrictor activo con propiedades proinflamatorias y profibróticas. Bosentan fue ineficaz para mejorar la capacidad de ejercicio en el test de la marcha de 6 minutos [52], el tiempo para empeorar la IPF o la muerte [53]. En ARTEMIS-IPF, Ambrisentan no aumentó el tiempo de empeoramiento de la enfermedad, ni la función pulmonar en comparación con el placebo, por lo que estos pacientes tratados con este antagonista de ETA, aumentaron las hospitalizaciones y el riesgo de progresión de la enfermedad, finalizando el estudio de forma temprana [54]. Finalmente, Macitentan fracasó en el ensayo MUSIC en IPF [55].

Otros ejemplos de fallos en la fibrosis pulmonar idiopática son el TNFR2 soluble: IgG1 Fc, el TNF $\alpha$  quimérico que captura la proteína etanercept [46] o el inhibidor de la quinasa mTOR everolimus [47]. De hecho, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo durante 3 años, el mTOR causó una progresión más rápida de la enfermedad en comparación con el placebo, según los criterios predefinidos [47] y el estudio recibió algunas críticas por no haberse cerrado antes por inutilidad [56].

Por otro lado, la pirfenidona ha mostrado cierta promesa como agente terapéutico en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Esta molécula integra efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antifibróticos en modelos experimentales de fibrosis [57]. Dos ensayos de fase III de Japón sugirieron que la pirfenidona afecta favorablemente en varios puntos, incluida una disminución de la tasa de disminución de la FVC, un aumento de la supervivencia sin progresión de la enfermedad y una

---

disminución de las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática [58, 59]. Las opiniones divergieron sobre si estos dos ensayos respaldan una investigación adicional de la pirfenidona, ya que en uno de los ensayos no se cumplió el criterio de valoración principal predefinido. El programa CAPACITY intentó aclarar aún más el papel de la pirfenidona en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática mediante la realización de dos ensayos paralelos, multicéntricos, multinacionales, controlados aleatorios y controlados de pirfenidona versus placebo [60]. Nuevamente, los resultados de estos estudios fueron inconsistentes con una disminución significativa pero leve en la disminución de FVC en uno de los ensayos (CAPACIDAD II) y ningún beneficio en el otro (CAPACIDAD I). Sin embargo, la disminución promedio en el FEV1 en el grupo de placebo fue menor a la esperada y, en general, los análisis de los puntos finales secundarios fueron a favor de la pirfenidona. La pirfenidona está actualmente aprobada para FPI en la UE, Japón, Canadá y EE. UU.

Se demostró previamente que el imatinib, inhibidor de PDGFR / cAbl / cKit, frenaba la remodelación fibrótica del pulmón inducida por bleomicina en protocolos terapéuticos en ratones [59]. Sin embargo, el inhibidor de la tirosina quinasa no mostró ningún beneficio sobre la supervivencia o la función pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en comparación con el placebo [61].

Quizás el desarrollo actual más atractivo en la fibrosis pulmonar idiopática es BIBF1120 (nintedanib), el inhibidor de la angioquinasa de Boehringer Ingelheim (FGFR, VEGFR, PDGFR). De hecho, el resultado del ensayo TOMORROW en el que BIBF1120 a una dosis de 150 mg dos veces al día, en comparación con el placebo, produjo una pérdida significativamente reducida de FVC (-130 ml) durante 1 año y una tendencia a reducir la aparición de exacerbación aguda en comparación con el placebo [62]. Los resultados del programa de la fase III se esperan con impaciencia.

Se están realizando estudios con un anticuerpo contra CCL2 (MCP-1) (CNTO-888), CTGF (FG-3019), LOXL2 (GS6624), TGF $\beta$ 1 (GC1008), IL-13 (QAX576). Un enfoque interesante en la fibrosis pulmonar idiopática puede ser apuntar a integrinas  $\alpha$ - $\beta$ 6. En este contexto, un estudio de fase 2 con STX-100, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina  $\alpha$ - $\beta$ 6 en fibrosis pulmonar idiopática está actualmente en curso (Biogen-Idec). La inhibición de la integrina  $\alpha$ - $\beta$ 6 previene la activación localizada de TGF $\beta$ 1 cerca de las células epiteliales (alveolares) donde la integrina interactúa con la RGD en el LAP (péptido asociado a la latencia del producto del gen TGF $\beta$ 1), pero también en los miofibroblastos que expresan  $\alpha$ - $\beta$ 6 aparte de otras integrinas  $\alpha$ . De hecho, el bloqueo condicional específico del miofibroblasto de pulmón  $\alpha$  o la inhibición farmacológica de las integrinas  $\alpha$  redujeron la respuesta fibrótica pulmonar inducida por bleomicina, en ratones en un protocolo terapéutico [63].

En conjunto, aunque ha habido una gran cantidad de intentos para detener la implacable progresión de la fibrosis pulmonar idiopática, el camino a seguir, está plagada de decepciones, algunas de las cuales causan más daño que beneficio, aparte de quizás dos excepciones más recientes. Hay diferentes definiciones que explican los muchos fallos, como son, un conocimiento incompleto o erróneo en la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática (la hipótesis de la inflamación), el empleo de compuestos desarrollados para otras indicaciones y no diseñados para abordar las características específicas de los mecanismos de dicha enfermedad, ignorando la complejidad de la fibrosis pulmonar idiopática que requiere llegar a múltiples vías, modelos animales engañosos o poco predictivos, el uso de fibroblastos de pulmones normales en lugar de fibroblastos de pulmones con fibrosis pulmonar idiopática en estudios in vitro, careciendo de investigaciones sobre las células epiteliales alveolares (CEA) tipo II humano, así como la exclusión de los efectos no deseados producidos por fármacos que conllevan al estrés aumentado del retículo endoplasmático, pueden representar algunos de ellos. Para una revisión reciente sobre tratamientos en la fibrosis pulmonar idiopática bajo investigación, el lector interesado puede consultar Baroke et al 2013 [64].

Después de todo, ¿cómo debería ser un medicamento para combatir la fibrosis pulmonar idiopática "por diseño"? Obviamente, basado en el conocimiento actual de los mecanismos de enfermedad de la fibrosis pulmonar idiopática, debería integrarse para:

- Frenar el fenotipo invasivo / agresivo de los fibroblastos de pulmón de la fibrosis pulmonar idiopática
- Proteger el AEC tipo II del estrés de RE o su consecuencia potencialmente devastadora,
- Reducir la profibrótica, alternativa (M2) de macrófagos de pulmón.

Incluido y extendido, el fármaco debe prevenir la transición epitelial alveolar o arteriolar pulmonar a mesenquimatoso, que proviene de los pericitos de las células mesoteliales pleurales y reducir el reclutamiento de fibrocitos a los pulmones y la transición a fibroblastos. Aparte de esto, aún la elección de los puntos finales primarios en los ensayos clínicos fundamentales de fibrosis pulmonar idiopática sigue siendo objeto de discusión y, lamentablemente, se validan los puntos finales sustitutos que predicen de forma fiable los puntos finales clínicamente significativos [65]. Finalmente, como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma, los fenotipos clínicos como un "curso lento progresivo", un "curso rápido progresivo", una fibrosis pulmonar idiopática con enfisema está actualmente en debate y pueden merecer tratamientos distintos.

## **6.5 Objetivos esperables en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática**

Los mecanismos de la fibrosis pulmonar idiopática son complejos y es posible que los tratamientos deban abordar múltiples vías [66, 67]. Por ejemplo, de una terapia diseñada para controlar la fibrosis pulmonar idiopática, se esperaría un fenotipo de fibroblasto de fenotipo de fibrosis pulmonar agresivo, invasivo y resistente a la apoptosis, pero el mismo tratamiento también debe proteger el fenotipo de la AEC de tipo II mitigando el estrés del RE o previniendo la apoptosis o un futuro EMT, y frenar los macrófagos profibróticos pulmonares M2. Para asegurar un impacto clínicamente significativo en la progresión de la enfermedad, parecería que una terapia diseñada para la fibrosis pulmonar idiopática debería afectar varias de las redes de señalización clave en esta dolencia, ya sea dirigiéndose a "nodos de la vía", mediante el uso de enfoques de terapia combinada, para abordar distintos objetivos; o inhibidores de espectro "de enzimas clave involucradas" [67] al tiempo que albergan una excelente eficacia para el índice de seguridad y tolerabilidad según lo requerido para un tratamiento de mantenimiento. Afectar a objetivos distintos puede dar lugar a efectos aditivos, sinérgicos o complementarios

## 7. OBJETIVOS

### 7.1 Objetivo General

Analizar la eficacia y toxicidad de los nuevos tratamientos farmacológicos de la fibrosis pulmonar idiopática, en desarrollo clínico (Fase I-III) frente a placebo, nintedanib o pirfenidona.

#### **Pregunta PICO**

En base a los preceptos empleados en el presente trabajo y que se asientan en la Medicina Basada en la Evidencia, se considera imprescindible responder a aquellas preguntas a las que se les quiere dar una respuesta. Su formulación se ha realizado en base al formato PICO: P (problema o paciente), I (intervención), C (comparador) y O (resultados).

La pregunta PICO es: ¿qué nuevos medicamentos existen para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática?

P: enfermos con fibrosis pulmonar idiopática.

I: tratamiento farmacológico para la fibrosis pulmonar idiopática.

C: pirfenidona, nintedanib y placebo.

O: mejora en la FVC, DLco, test de marcha 6 minutos, supervivencia, y reacciones adversas grado III-IV.



## 8. MÉTODO

### 8.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda queda restringida al periodo de enero del 2013 hasta agosto del 2018 (actualidad) ya que la publicación del estudio PANTHER, cambio el modo de tratar la enfermedad, eliminando el tratamiento clásico basado en inmunosupresores como la azatioprina y corticoesteroides junto con la N-acetil-cisteína. La búsqueda se ha realizado mediante los buscadores científicos PubMed, Medline, EMBASE, así como las plataformas Clinical Trials.gov, EU Clinical trial, abstracts de congresos de la American Thoracic society (ATS) y de la European Respiratory Society (ERS) entre los años 2013 hasta la actualidad.

La estrategia de búsqueda se restringe a las palabras clave: Idiopathic pulmonary fibrosis; idiopathic pulmonary fibrosis clinical trial; idiopathic pulmonary fibrosis study

### 8.2 Criterios de inclusión y exclusión

Para la realización de este trabajo se han tenido en cuenta diferentes criterios que avalan la búsqueda de los artículos que se han empleado durante la realización del mismo, quedando definidos de la siguiente forma:

#### **Criterios inclusión:**

1. *Intervenciones:* Los estudios seleccionados han evaluado la monoterapia o terapia combinada usada como primera o segunda línea de la fibrosis pulmonar idiopática, evaluando eficacia y/o seguridad.
2. *Diseño de los estudios:* Se han incluido estudios fases I-III, randomizados o no randomizados con más de 20 pacientes. No se han seleccionado estudios observacionales ya que actualmente solo hay dos fármacos aprobados para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.
3. *Participantes:* Pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con los criterios definidos en el último consenso de las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT, sin tratamiento previo o bien tratados con pirfenidona o nintedanib.
4. *Comparadores o controles:* los comparadores aceptados son frente a placebo, frente a tratamiento de las mejores prácticas de soporte, frente a monoterapia con nintedanib o pirfenidona

5. Medida de resultados: Se ha valorado la medida de las variables Capacidad Vital Forzada (CVF), test 6 minutos marcha, DLco, supervivencia, reacciones adversas de grado 3-4.

**Criterios de exclusión:**

1. Se han descartado los estudios que no usan fármacos, estudios para el tratamiento de las reagudizaciones de la fibrosis, así como estudio que usan terapia celular o gases.
2. Se han descartado de esta revisión los estudios preclínicos, observacionales, retrospectivos, revisiones narrativas, editoriales, artículos de opinión, artículo en idiomas distintos al inglés, abstracts de congresos con información metodológica limitada o con falta de datos de variables primarias.
3. Excluir los estudios duplicados en diferentes bases de datos.

**8.3 Extracción de datos**

Se han revisado todos los trabajos encontrados como resultado de la búsqueda, seleccionando aquellos por los criterios de elegibilidad definidos en el apartado anterior. Una vez seleccionados los estudios, serán extraídos los datos en formato de tabla. El tutor revisor del trabajo ha revisado la selección y datos extraídos para asegurar la consistencia y la exactitud de la extracción de los datos.

**8.4 Evaluación de la calidad metodológica y síntesis de la evidencia científica.**

La calidad metodológica y la evidencia científica de los estudios aportados para esta revisión se evaluarán a partir de la aplicación del sistema de clasificación, evaluación y valoración de las recomendaciones (GRADE) [68] y el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [69], con preguntas explícitas que darán salida a tales propósitos, los ítems que conforman estas escalas pueden ser consultados en los Anexo 1 y Anexo 2. Un único revisor evaluó el riesgo de sesgo para cada estudio. Estos datos serán recogidos en la Tabla 2 y expuestos en los resultados.

**8.5 Análisis y síntesis de los datos.**

Los resultados se resumen en tablas de acuerdo con las temáticas más relevantes para el tratamiento de pacientes con FPI. Los datos se resumen narrativamente a través de una síntesis cualitativa.

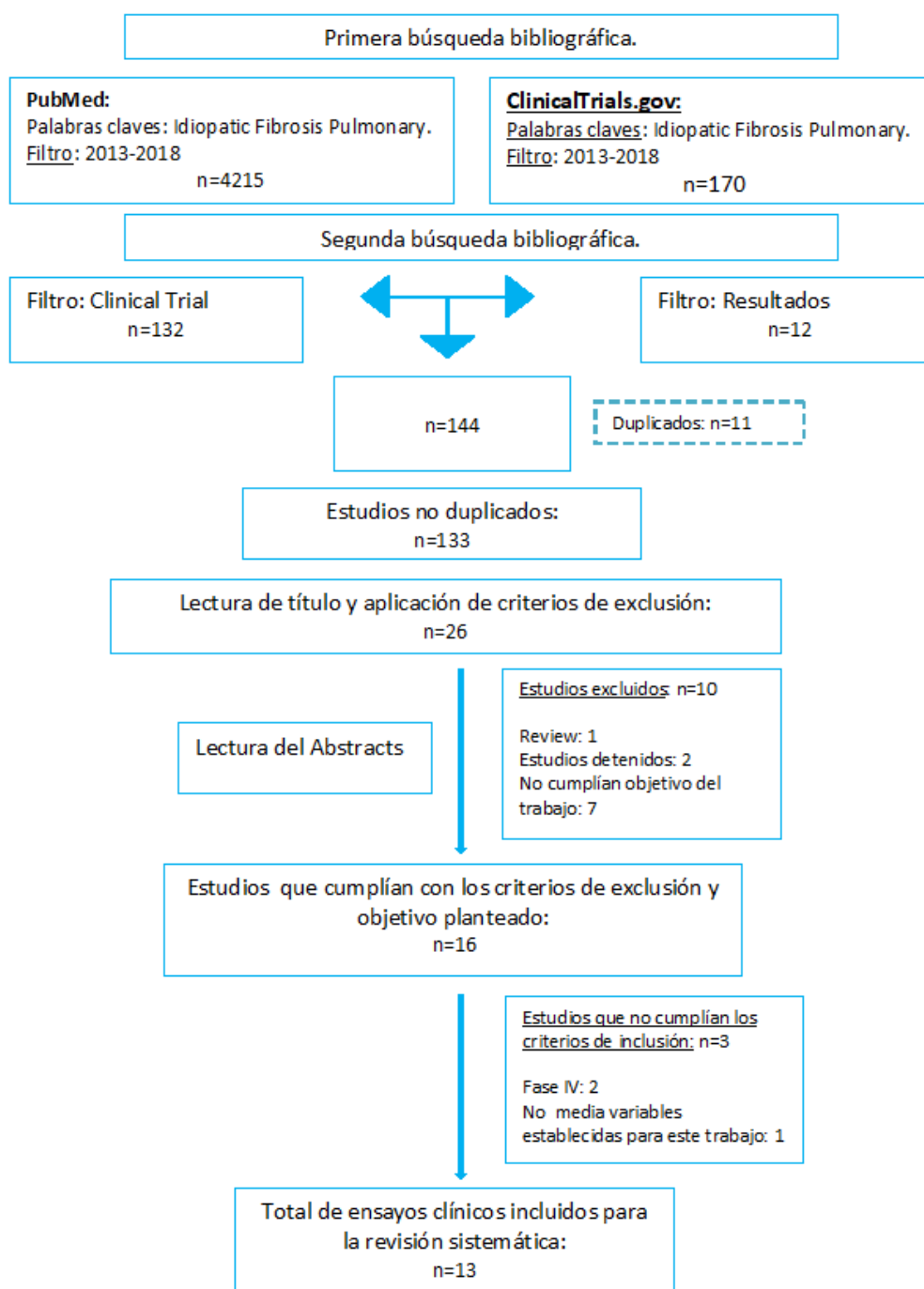


Figura 4 Diagrama de flujo del proceso de búsqueda bibliográfica.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Resultados de búsquedas

Se realizó una primera búsqueda bibliográfica fundamentalmente en las bases de datos de PubMed y ClinicalTrial.gov con las palabras claves Idiopathic Fibrosis Pulmonary y restringida a los años 2013-2018, la cual arrojó un total de 4215 y 170 artículos respectivamente. En una segunda búsqueda se aplicó el filtro Clinical Trial en el buscador científico de PubMed obteniéndose 132 artículos y en ClinicalTrial.gov se filtraron solo los trabajos que tenían resultados finalizados obteniéndose 12 artículos de los 170 iniciales. Con lo cual finalmente quedo un total de 144 artículos.

De los 144 artículos se descartaron los que eran duplicados, quedando finalmente 133 artículos de los cuales se pasó a realizar una lectura del título, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos en el método de este trabajo, obteniéndose de ellos 26 artículos. Dada la dificultad de la temática en cuanto al análisis de las variables de interés para la realización de esta revisión sistemática y el objetivo planteado, se pasó a leer el abstracts de los 26 artículos, de esta forma 1 es eliminado por ser un Review, 2 fueron excluidos ya que una vez iniciado el estudio fueron detenidos por falta de eficacia.

De los 23 artículos restantes, 9 de ellos eran sobre Nintedanib y Pirfenidona de los cuales solo son escogidos 3 y expuestos en la Tabla 1, con el objetivo de demostrar la evidencia de que el tratamiento actual farmacológico se basa en estos fármacos como queda expuesto en la introducción de este trabajo. Por lo que son descartados 6 ya que no cumplen con el objetivo del trabajo que consiste en buscar nuevas líneas de tratamiento actual. También es eliminado 1 ya que hace referencia macitentan un antagonista de ETA que actúa en una de las comorbilidades de la FPI y es mencionado en la introducción como unos de los tantos fármacos conocidos actualmente que han fracasado para el tratamiento de esta enfermedad por lo que no aporta nada nuevo a esta revisión.

Del los 16 artículos resultantes, 3 de ellos no cumplían los criterios de inclusión planteados en el método, 2 fueron descartados por ser Fase IV y 1 no medía las variables establecidas para este trabajo. De esta manera se concluye diciendo que finalmente quedan recogidos 13 artículos que cumplían todas las exigencias trazadas a lo largo del trabajo, los cuales son expuestos en la Tabla 1 de este apartado de resultados. Este proceso queda reflejado en el diagrama de flujo representado en la Figura 4.

## 9.2 Detalles de los estudios incluidos.

La mayor parte de los estudios analizados en este trabajo son aleatorios (12), incluyéndose también estudios controlados (6) y prospectivos (1).

En referencia a los estudios aleatorios, todos son doble ciego y se distinguen los que fueron controlados por placebo (11) y los que se controlaron en base a otras medidas establecidas (2). En cuanto a la fase en la que se encuentra la investigación, destacan principalmente los estudios que se encuentran en Fase II (7), seguidos por aquellos en Fase III (5) y por último los que son Fase I (1).

## 9.3 Resultados de los estudios incluidos

Dado que la FPI es un trastorno pulmonar fibrótico epitelial, complejo, progresivo y letal a los pocos años de ser diagnosticada, donde solo hay dos agentes aceptados como válidos para su tratamiento que son nintedanib y pifenidona, los cuales no mejoran la supervivencia global de la enfermedad. Por este motivo actualmente existen diversas líneas de investigación farmacológica (puede verse en Anexo 4) de las cuales muy pocas han concluido con resultados finalizados.

A continuación son expuestos los estudios con resultados finalizados para la realización de esta revisión sistemática, los cuales son resumidos en la Tabla 1.

**Kreuter et al.** [70] investigaron si el uso de estatinas al inicio del estudio se asoció con diferencias en la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con placebo o influyó en el efecto del tratamiento con nintedanib en los ensayos INPULSIS®. Las comorbilidades cardiovasculares son frecuentes en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y muchos de ellos reciben tratamiento con estatinas para reducir el riesgo cardiovascular. En los ensayos INPULSIS®, hubo una disminución de la FVC numéricamente menor en los pacientes tratados con placebo con FPI que recibieron estatinas al inicio del estudio en comparación con los que no lo hicieron. El uso de estatinas al inicio del estudio no influyó en el efecto del tratamiento con nintedanib. Llegaron a la conclusión que se necesitan datos prospectivos para evaluar el impacto de las estatinas en el curso de la FPI.

**Raghu et al.** [71] querían determinar el efecto de la pentraxina 2 humana recombinante frente al placebo en el cambio desde el inicio hasta la semana 28 en el porcentaje del valor predicho de la capacidad vital forzada media (FVC). El período de estudio fue de agosto del 2015 a mayo del 2017. Los pacientes se asignaron al azar para recibir dicho fármaco o placebo durante 24 semanas, y se estratificaron según el estado de tratamiento con FPI concurrente. En este estudio preliminar, la pentraxina 2 recombinante humana demostró una disminución más lenta de la función pulmonar

---

durante 28 semanas en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se necesitaría investigación adicional que evaluase más completamente la eficacia y la seguridad ya que se observó un desarrollo de un mayor porcentaje de efectos secundarios como la tos o la fatiga.

**F. Hoffman La Roche.** [72] este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del lebrikizuman, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-13, en monoterapia y en terapia combinada de fondo con Pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. El estudio actualmente se encuentra finalizado pero los resultados publicados están representados a través de medidas de desviación estándar, por lo que estadísticamente no definen un resultado.

**Kolb M. et al.** [73] ensayaron si el sildenafil puede proporcionar beneficios con respecto a la oxigenación, el intercambio de gases (capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono, DLco), los síntomas y la calidad de vida en pacientes con FPI y con DLco severamente disminuida. Nintedanib es un tratamiento aprobado para la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). En un ensayo anterior publicado previamente se sugirió que el sildenafil puede proporcionar beneficios con respecto a la oxigenación, el intercambio de gases según la capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono (DLco), los síntomas y la calidad de vida en pacientes con FPI y con DLco severamente disminuida.

Concluyeron que en pacientes con FPI y un DLco del 35% o menor, nintedanib más sildenafil no proporcionó un beneficio significativo en comparación con nintedanib solo. No se identificaron nuevas señales de seguridad con ninguno de los regímenes de tratamiento en la población estudiada.

**Raghu et al.** [74] El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia y seguridad de simtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra LOXL2, en pacientes con FPI. La *Lysyl oxidase-like 2* (LOXL2) cataliza la reticulación de colágeno y está implicada en la patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Se concluyó que Simtuzumab no mejoró la supervivencia libre de progresión en una población bien definida de pacientes con FPI. Por lo tanto, sus datos no apoyan el uso de simtuzumab para estos pacientes ya que no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión entre simtuzumab y placebo en la población. De hecho, el estudio finalizó antes de lo previsto debido a que el segundo análisis intermedio cumplió con los criterios de detención de inutilidad preespecificados en el ensayo.

**Albera et al.** [75] Este análisis post hoc examinó las diferencias en la progresión de la enfermedad de la fibrosis pulmonar idiopática y los efectos de la pirfenidona en los pacientes estratificados por el

---

estado de la función pulmonar basal más conservada versus el estado de la función vital forzada (FVC) o GAP (género, edad y fisiología). Los resultados de eficacia, es decir, FVC, 6 minutos a pie (6MWD) y disnea (Cuestionario de insuficiencia respiratoria de la Universidad de California San Diego (UCSD SOBQ)), se analizaron a los 12 meses en pacientes asignados al azar a pirfenidona o placebo en la población de los ensayos CAPACITY y ASCEND de la fase 3 agrupada (n = 1247). La magnitud del efecto del tratamiento con pirfenidona fue comparable entre los subgrupos, independientemente de si la función pulmonar se clasificó mediante la etapa de índice de FVC o GAP. Estos hallazgos respaldan el inicio del tratamiento con pirfenidona, independientemente de la etapa de la función pulmonar inicial en este grupo de pacientes.

**Behr et al.** [76] El estudio PANORAMA evaluó la seguridad y la tolerabilidad de la acetilcisteína combinada con pirfenidona en pacientes con FPI. También se evaluaron los puntos finales de eficacia exploratoria. La acetilcisteína oral (también conocida como N-acetilcisteína) se usa con pirfenidona para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en Europa. Sin embargo, ningún estudio aleatorizado ha investigado la seguridad y la tolerabilidad de esta combinación. 123 pacientes participaron en el estudio entre el 28 de junio de 2013 y el 24 de febrero de 2015. 61 fueron asignados al grupo de acetilcisteína (60 recibieron la medicación del estudio e incluidos en el análisis) y 62 fueron asignados al grupo de placebo (todos incluidos en el análisis). Los eventos adversos más comunes fueron tos, nasofaringitis y diarrea. La fotosensibilidad ocurrió con más frecuencia con acetilcisteína que con placebo.

Los hallazgos del estudio PANORAMA sugieren que la adición de acetilcisteína a pirfenidona no altera sustancialmente el perfil de tolerabilidad de la pirfenidona, y es poco probable que sea beneficiosa para la FPI.

**Okuda et al.** [77] también incluye la acetilcisteína ya que la eficacia de la N-acetilcisteína en pacientes con FPI sigue siendo controvertida. El objetivo de esta investigación fue investigar la eficacia de la N-acetilcisteína inhalada. Este estudio concluyó que la terapia con N-acetilcisteína inhalada fue efectiva en pacientes con FPI de leve a moderada y fue más beneficiosa en pacientes que tuvieron mayores disminuciones en la FVC antes del inicio de la terapia.

**Nathan et al.** [78] examinaron la variabilidad en la tasa de progresión de la enfermedad y evaluaron el efecto del tratamiento continuado con pirfenidona en pacientes que experimentaron una progresión significativa durante el tratamiento. Se observó una débil correlación negativa entre los cambios de FVC durante intervalos consecutivos en la población de placebo, lo que indica una variabilidad sustancial. Los datos longitudinales de FVC de los pacientes con FPI mostraron una variabilidad sustancial dentro de los sujetos, lo que subraya la incapacidad de evaluar de forma confiable la

---

respuesta terapéutica utilizando las tendencias de FVC en serie. En pacientes que progresaron durante el tratamiento, la administración continuada de pirfenidona dio como resultado un menor riesgo de disminución o muerte posterior de la FVC.

**Huang et al.** [79] este estudio realizado en la población de china, se asignaron aleatoriamente a los pacientes con FPI y deterioro leve a moderado de la enfermedad pulmonar para recibir pirfenidona oral (1800 mg por día) y NAC (1800 mg por día) o placebo y NAC (1800 mg por día) durante 48 semanas.

Se estudiaron los cambios en la capacidad vital forzada (FVC) y la distancia a pie y el SPO2 más bajo durante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) en la semana 48. También se tuvo en cuenta el tiempo de supervivencia sin progresión. El efecto del tratamiento con pirfenidona fue significativo en la semana 24, pero este efecto no persistió hasta la semana 48. Además el tratamiento de pirfenidona prolongó el tiempo de supervivencia libre de progresión en los pacientes con FPI.

**Raghu et al.** [80], el objetivo de este estudio fue determinar la seguridad y la eficacia de carlumab en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Los pacientes fueron asignados al azar a carlumab (diferentes dosis) o placebo cada 4 semanas. Las variables estudiadas fueron la tasa de cambio porcentual en la capacidad vital forzada (FVC) y el tiempo libre de progresión, el cambio absoluto en la FVC, el cambio relativo en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO) y el cuestionario SGRQ. Debido a un análisis provisional de riesgo / beneficio desfavorable, se suspendió la dosificación. No se observaron efectos sobre la progresión de la enfermedad, DLCO, tasas de infección o mortalidad. Las puntuaciones SGRQ mostraron una tendencia no significativa hacia el empeoramiento con el tratamiento activo. Aunque la administración se suspendió prematuramente, es poco probable que carlumab proporcione beneficios a los pacientes con FPI.

**Martínez et al.** [81] comparó los efectos de la combinación de acetilcisteína y pirfenidona en referencia a otro de los medicamentos baluarte para la FPI como es el Nintedanib. A las 60 semanas, no hubo una diferencia significativa en el cambio en la FVC entre el grupo de acetilcisteína y el grupo de placebo. Como tampoco las hubo en las tasas de muerte ni de exacerbación aguda.

Concluyeron que en comparación con el placebo, la acetilcisteína no ofreció ningún beneficio significativo con respecto a la conservación de la FVC en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con deterioro leve a moderado de la función pulmonar.

**Richeldi et al.** [82] abordan este ensayo de fase III que sugería que el tratamiento con nintedanib reducía el deterioro de la función pulmonar y las exacerbaciones agudas en pacientes con fibrosis



pulmonar idiopática. Nintedanib (anteriormente conocido como BIBF 1120) es un inhibidor intracelular de las tirosina quinasas. Un total de 1066 pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 3:2 para recibir nintedanib o placebo. Concluyeron que en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, nintedanib redujo la disminución de la FVC, lo que es consistente con una disminución de la progresión de la enfermedad.

Tabla 1 Resultados de la búsqueda bibliográfica.

Autor	Diseño del estudio Y Fármaco/s empleados	Número de pacientes	Tratamiento y comparación	Tratamiento anterior	Resultados principales	Resultados secundarios	Otros resultados	Grado de seguridad III-IV Y Efectos adversos
<b>Kreuter et al. (2018)</b> [70]	Ensayo controlado Fase I Estatinas	312 Estatinas y 749 placebo	Nintedanib versus Estatinas versus placebo	Nintedanib Versus Placebo	<b>FVC:</b> Estatinas+Nintedanib: -78.9ml/Año. Estatinas+Placebo: -187.6ml/Año No Estatinas+Nintedanib: -127.9ml/Año No Estatinas+Placebo: -237ml/Año p=0.9590	No referido	No referido	No referido
<b>Raghu et al. (2018)</b> [71]	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Fase II Pentraxina	117	Pentraxina versus placebo	No referido	<b>%FVC:</b> -2.5 Pentraxina/ - 4.8 Placebo. IC 90%=1.1-3.5 p<0.001	<b>6MWT:</b> -0.5 m Pentraxina/ -31.8 m Placebo IC 90%=17.4-45.1 p<0.001	<b>Volumen pulmonar total:</b> No diferencias significativas. IC90%=( <b>-27.7</b> )-214.7	No Referidos

<p><b>F. Hoffman La Roche.</b> <b>(2018)</b> <b>[72]</b></p>	<p>Ensayo aleatorio, doble ciego controlado con placebo. Fase II Lebrikizumab</p>	<p>505</p>	<p>Lebrikizumab versus Pirfenidona versus Placebo</p>	<p>No tratamiento anterior</p>	<p><b><u>% FVC/año:</u></b> <b>Grupo 1</b> (Monoterapia con Placebo): Media=-6,188 SD=0,926 <b>Grupo 2</b> (Monoterapia con Lebrikizumab): Media=-5,206 SD=0,927 <b>Grupo 3</b> (Terapia combinada: Placebo + Pirfenidona): Media=-6,043 SD=0,606 <b>Grupo 4</b> (Terapia combinada: Lebrikizumab + Pirfenidona): Media=-5,543 SD=0,595</p>	<p><b><u>6MWT (m/año):</u></b> <b>Grupo 1:</b> Media=-44,651 SD=15,979 <b>Grupo 2:</b> Media=-22,721 SD=15,979 <b>Grupo 3:</b> Media=-25,568 SD=12,249 <b>Grupo 4:</b> Media=-46,981 SD=11,842  <b><u>DLco ml/min./mmHg/año:</u></b> <b>Grupo 1:</b> Media=-4,782 SD=0,745 <b>Grupo 2:</b> Media=-4,240 SD=0,738 <b>Grupo 3:</b> Media=-5,575 SD=0,466 <b>Grupo 4:</b> Media=-5,573 SD=0,456</p>	<p>No referido</p>	<p>No referido</p>
<p><b>Kolb M. et al.</b> <b>(2018)</b> <b>[73]</b></p>	<p>Ensayo doble ciego, aleatorio, controlado con placebo. Fase III Sildenafil</p>	<p>274</p>	<p>Nintedanib Versus Placebo Versus Sildenafil</p>	<p>No Referido</p>	<p><b><u>SGRQ:</u></b> <b>Grupo 1</b> (Nintedanib + Placebo): Media=-0,77 SD=1,009 <b>Grupo 2</b> (Nintedanib + Sildenafil): Media=1,28 SD=1,013</p>	<p><b><u>UCSD SOBQ (Disnea):</u></b> <b>Grupo 1:</b> Media=4,40 SD=1,529 <b>Grupo 2:</b> Media=1,46 SD=1,575</p>	<p>No referido</p>	<p>No referido</p>

<p><b>Raghu et al. (2017)</b> [74]</p>	<p>Ensayo aleatorio, doble ciego. Fase II Simtuzumab</p>	<p>544</p>	<p>Simtuzumab versus Placebo</p>	<p>Pirfenidona y Nintedanib</p>	<p><b><u>Supervivencia libre de progresión (tiempo de vida hasta la muerte):</u></b> Media: 12,6 meses Simtuzumab/ 15,4meses Placebo. HR: 1.13 IC95%: 0.88-1.45 p=0,329</p> <p><b><u>Concentraciones séricas de sLOXL2:</u></b> <u>sLOXL2 ≥ p50:</u> Media de supervivencia sin evolución: 11,7 meses Sintuzumab/ 14,3 meses Placebo. HR estratificado: 1.03 IC95%: 0,74-1.43 p=0.81 <u>sLOXL2 ≥ p75:</u> Media de supervivencia sin evolución: 11.6 meses Sintuzumab/ 16.9 meses Placebo. HR estratificado: 1.20 IC95%: 0,72-2 p=0.475</p>	<p>No referido</p>	<p><b><u>Efectos Adversos Grado 3 y 4:</u></b>  (similares en ambos grupos de tratamiento)  Disnea  Neumonía  Empeoramiento de FPI</p>
<p><b>Albera et al. (2016)</b> [75]</p>	<p>Ensayo aleatorio doble ciego. Fase III Pirfenidona</p>	<p>1247</p>	<p>Pirfenidona</p>	<p>No referido</p>	<p><b><u>%FVC:</u></b> FVC&lt;80%: p&lt;0.0001 FVC≥80%: p&lt;0.0001</p> <p><b><u>6MWD:</u></b> FVC&lt;80%: p=0.001 FVC≥80%: p=0.05</p> <p><b><u>UCSD SOBO:</u></b> FVC&lt;80%: p=0.0053 FVC≥80%: p=0.893</p>	<p>No referido</p>	<p>No referido</p>

<b>Behr et al. (2016)</b> <b>[76]</b>	Ensayo aleatorio doble ciego. Fase II Acetilcisteína y Pirfenidona	123	Acetilcisteína y Pirfenidona	Nintedanib [76]	<u>Diferencia en el cambio entre:</u> Pirfenidona y Acetilcisteína versus Pirfenidona y Placebo  <u>%FVC:</u> IC95%: -4.23-(-0.13) p=0.20  <u>%DLco:</u> IC95%: -2.44-(-2.22) p=0.73  <u>6MWD/m:</u> IC95%: -16.24-31.06 p=0.54  <u>UCSD SOBQ:</u> IC95%: -5.02-65 p=0.85			<u>Efectos Adversos Grado 3:</u> (similares en ambos grupos de tratamientos) Diarrea Disnea Cefalea HTA Neoplasia de pulmón maligna Protrusión del disco intervertebral
<b>Okuda et al. (2016)</b> <b>[77]</b>	Ensayo clínico prospectivo Fase III Acetilcisteína	28	Acetilcisteína	Nintedanib	<u>FVC:</u> -170 ml antes de Acetilcisteína (p=0.019)/ -70 ml después Acetilcisteína (p=0.06).	No referido	No referido	No referido
<b>Nathan et al. (2016)</b> <b>[78]</b>	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado por placebo. Fase III Pirfenidona	1247	Pirfenidona versus Placebo	Nintedanib	<u>%FVC</u> (en 6 primeros meses de tratamiento): Pacientes con disminución $\geq 10\%$ : 1.1% en el grupo de Pirfenidona/-3.0% en el grupo de Placebo. p=0.025	No referido	No referido	No referido

<b>Huang et al. (2015)</b> <b>[79]</b>	Ensayo aleatorio doble ciego. Fase II Acetilcisteína y Pirfenidona	76	Acetilcisteína y Pirfenidona	No referido	<u>FVC</u> (en semana 24 de tratamiento): -0.08L ± 0.20L en Pirfenidona y Acetilcisteína/-0.22L±0.29L en Placebo y Acetilcisteína. p=0,02 <u>ΔSPO2(%) durante 6MWT</u> (En semana 24 de tratamiento): -3.44%±4.51% en Pirfenidona y Acetilcisteína/-6.29%±6.06% en Placebo y Acetilcisteína. p=0,03	No referido	<u>Aumento del tiempo de supervivencia sin progresión de enfermedad:</u> (Pirfenidona y Acetilcisteína versus Placebo y Acetilcisteína) IC95%:1.09-3,24 p=0.02	No referido
<b>Raghu et al. (2015)</b> <b>[80]</b>	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Fase II Carlumab	126	Carlumab versus placebo	No referido	<u>FVC</u> : -290 ml Carlumab/ -130 ml Placebo. p=0,26	No Referido	No referido	<u>Efectos Adversos Grado 3:</u> Empeoramiento de la FPI. Tos Fatiga Disnea ITRS
<b>Martínez et al. (2014)</b> <b>[81]</b>	Ensayo aleatorio doble ciego. Fase II Acetilcisteína	133	Acetilcisteína y Placebo	Nintedanib	<u>FVC</u> : -0.18L Acetilcisteína/ - 0.19L Placebo. p=0.77	No referido	Exacerbaciones agudas en cada grupo: 2.3%. p>0.99	<u>Efectos Adversos Grado 3:</u> Respiratorios Infecciones cardiacas Gastrointestinales

---

<b>Richeldi et al. (2014) [82]</b>	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Fase III Nintedanib	1066	Nintedanib versus Placebo	No referido	<u>FVC</u> : -113.6 ml Nintedanib / -207.3 ml Placebo. IC95%: 44,8-142,7 P<0,001	No referido	No referido	No referido
------------------------------------	--	------	---------------------------	-------------	--	-------------	-------------	-------------

Tabla 2 Evaluación de la calidad metodológica y evidencia científica.

<b>AUTOR</b>	<b>ESCALA DE SIGN</b>	<b>ESCALA DE GRADE</b>
<i>Kreuter, et al. (2018) [70]</i>	<b>1+A</b>	<b>Moderado</b>
<i>Raghu, et al. (2018) [71]</i>	<b>1+B</b>	<b>Moderado</b>
<i>F. Hoffman. La Roche (2018) [72]</i>	<b>1+B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Kolb M. et al. (2018) [73]</i>	<b>1++B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Raghu, et al. (2017) [74]</i>	<b>1+A</b>	<b>Moderado</b>
<i>Albera, et al. (2016) [75]</i>	<b>1++B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Behr, et al. (2016) [76]</i>	<b>1++B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Okuda, et al (2016) [77]</i>	<b>1+B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Nathan, et al. (2016) [78]</i>	<b>1++B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Huang, et al. (2015) [79]</i>	<b>1+B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Raghu, et al. (2015) [80]</i>	<b>1+B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Martínez, et al. (2014) [81]</i>	<b>1++B</b>	<b>Moderado</b>
<i>Richeldi, et al. (2014) [82]</i>	<b>1++B</b>	<b>Moderado</b>



## 10.DISCUSIÓN

En los últimos 15 años se ha podido apreciar un cambio básico y fundamental en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Uno de los primeros tratamientos que se implementó incluía prednisona y azatioprina, se basó en la premisa de que la inflamación crónica de los alvéolos (alveolitis) provocaba y promovía la fibrosis. Sin embargo, se demostró que esta "hipótesis de la alveolitis" no es cierta para la FPI, y el tratamiento no solo fue ineficaz sino también potencialmente dañino, como se muestra en el estudio PANTHER [48] publicado en 2012 y que es analizado por diversos autores como Wiertz et al. [83], Behr et al. [84] y Raghu et al. [80]. El estudio PANTHER, pionero en su época, se basaba en un ensayo aleatorio doble ciego en el que los pacientes con FPI recibieron terapia combinada de prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína (triple terapia) y se compararon con un grupo de placebo. Después de una duración media de 32 semanas, la mortalidad ya había aumentado significativamente en el brazo de intervención, y el estudio tuvo que terminarse de manera precoz. Por lo tanto, esta triple terapia ya no se recomienda para pacientes con FPI definida. Sin embargo, existen diversas formas de otras enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas, distintas de la FPI, en las que los mecanismos de la enfermedad inflamatoria desempeñan un papel destacado; para estos, los medicamentos antiinflamatorios e inmunosupresores, incluida la terapia triple con prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína, son tratamientos efectivos, tal como reafirman estudios más actuales como Behr et al. [76], Okuda et al. [77], Glassberg et al. [85] y Huang et al. [79]. Esto indica la gran relevancia de un correcto diagnóstico diferencial de la fibrosis pulmonar idiopática frente a otras enfermedades, antes de iniciar el tratamiento.

A partir de esta situación, las opciones de tratamiento antifibrótico se desarrollaron sobre la base de nuevos conocimientos sobre la patogenia de la FPI y las experiencias negativas con la terapia antiinflamatoria. Sin embargo, en los ensayos clínicos de fase II y III, varios fármacos con mecanismos de acción que incluyen efectos antifibróticos han resultado ineficaces. Por ejemplo, el interferón gamma-1b no se consideró como un medicamento que ofreciera buenos resultados en cuanto a efectividad.

Otros medicamentos que ofrecieron resultados contradictorios en referencia a la idea preconcebida de sus investigadores fueron antagonistas de los receptores de endotelina, antagonistas de TNF-alfa y los inhibidores de PDGF. También se han analizado fármacos como las estatinas como tratamiento único para la FPI y con resultados contradictorios, ya que en uno de los estudios más reciente y que alude a este tipo de tratamiento (Kreuter et al., [70]), percibe una ligera disminución de la capacidad vital forzada en los individuos que tomaron estatinas junto con nintedanib frente a placebo.

---

Una excepción a lo anteriormente comentado fue la pirfenidona, un derivado de piridona disponible por vía oral que presenta efectos antifibróticos, antiinflamatorios y antioxidantes tanto *in vitro* como *in vivo*, aunque todavía no se ha identificado ningún mecanismo de acción específico, tal y como comenta Behr et al. [84] en su estudio. La pirfenidona se utilizó por primera vez en pacientes con FPI en un estudio de observación en 1999, pero la eficacia del tratamiento no se pudo evaluar de forma confiable ya que no hubo un grupo control. No fue hasta 2008 cuando la pirfenidona tuvo la concesión de licencia de venta para el tratamiento contra la FPI y tras varios ensayos de Fase II y de Fase III que se llevaron a cabo en Japón, fue incluida como terapia en América del Norte, Australia y Europa, como recoge Alberta et al. [75] en su revisión. Hoy en día, este fármaco está también sirviendo como placebo en diferentes estudios para comprobar la idoneidad de otros medicamentos. Por ejemplo, Raghu et al [74] lo emplearon para ver la posible idoneidad como terapia de simtuzumab, un anticuerpo monoclonal empleado para el tratamiento de la fibrosis. Este ensayo Fase II reclutó a pacientes de 14 países que probaron este medicamento, comparando los resultados con el grupo control, el cual era tratado con pirfenidona y nintedanib. No observamos diferencias en la supervivencia libre de progresión entre simtuzumab y placebo y la incidencia de eventos adversos fue similar entre los grupos de tratamiento. Los más comunes en los grupos de Simtuzumab y placebo fueron disnea, tos, infección del tracto respiratorio superior y empeoramiento de la FPI; y los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron el empeoramiento de la FPI, la disnea y la neumonía. Por lo que los datos no apoyaron el uso de simtuzumab para pacientes con FPI.

En referencia al nintedanib (anteriormente conocido como BIBF 1120) un inhibidor intracelular de las tirosín-quinasas estudiado por Richeldi et al. [82] en 2014 en un ensayo fase III que sugería que el tratamiento con nintedanib reducía el deterioro de la función pulmonar y las exacerbaciones agudas en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Este fármaco es el segundo medicamento reconocido como terapia para la FPI, además de su comprobada eficacia, sirve como la pirfenidona de placebo en tratamientos de estudios realizados actualmente en la búsqueda de nuevos fármacos. Por ejemplo, uno de los estudios anteriormente comentados (Kreuter et al., [70] comparaba los efectos de las estatinas con este medicamento, viéndose la idoneidad de este último. Así como otro de los estudios expuestos (Kolb M. et al., [73]), donde sildenafil inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) no proporcionó resultados beneficiosos para el tratamiento de la FPI, lo cual no guarda relación con estudios realizados anteriormente [47, 48], sin embargo los pacientes que fueron tratados con nintedanib si obtuvieron mejorías significativas.

La acetilcisteína es uno de los fármacos que más se ha estudiado por su efecto antioxidante y antifibrótico. Cuatro de los estudios obtenidos (Behr et al. [76], Okuda et al. [77], Huang et al. [79] y Martínez et al. [81]) una relación positiva con la mejoría de la patología pulmonar. Parece que la N-

---

acetilcisteína reduce la viscosidad del esputo, disminuye la gravedad de la tos y mejora la facilidad de la expectoración. También parecen encontrarse ligeras mejorías en otros parámetros como en roncus, crepitaciones, disnea, cianosis e insuficiencia cardiaca asociada. Asimismo, se identificó una disminución en el deterioro de la capacidad vital forzada y no se apreciaron efectos secundarios destacados. Incluso, en el estudio llevado a cabo por Huang et al. [79] se considerada que la N acetilcisteína puede derivar en una mejor cantidad de efectos adversos que la del placebo. Martínez et al. [81] aludió a que la N acetilcisteína podría mejorar la respuesta a esteroides y potenciar la funcionalidad de estos en el tratamiento. Sin embargo, no se puede considerar como un fármaco de elección para el tratamiento de la FPI por lo que se deben potenciar más estudios que avalen la eficacia de éste fármaco.

Otro fármaco que se estudió su seguridad y eficacia en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) fue el carlumab, (Raghu et al. [80]). Los pacientes fueron asignados al azar a carlumab o placebo cada 4 semanas pero debido a un análisis provisional de riesgo / beneficio desfavorable, se suspendió la dosificación. En ese momento, no se habían observado efectos sobre la progresión de la enfermedad, DLCO, tasas de infección o mortalidad.

Mención especial refiere un estudio muy reciente y que fue llevado a cabo por Raghu et al. [71] en referencia a la pentraxina. Este medicamento está involucrado en la respuesta inmunológica aguda. Los investigadores basaron sus pesquisas en considerar que el daño epitelial y la reparación anormal de la herida contribuyen a la patogenia de los fibrocitos de IPF6, usualmente células inactivas similares a fibroblastos derivadas de monocitos de sangre periférica. La pentraxina inhibe la diferenciación de monocitos en fibrocitos profibróticos y en macrófagos proinflamatorios; junto con la producción de factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$ 1, que es un mediador clave de la fibrosis pulmonar. Además, también se comprobó que los niveles de pentraxina en plasma se reducen en pacientes con FPI y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, lo que apoyaba aún más su papel en la modulación de la fibrosis. El estudio Fase II ideado por estos investigadores conllevó pacientes de 7 países diferentes y que fueron tratados con el fármaco. Los resultados fueron muy alentadores: la capacidad vital forzada media obtuvo resultados significativos en la población con fibrosis pulmonar y mejoró el test de la marcha en 6 minutos. En referencia a la muestra control (tratada con PRM 151), no se obtuvieron deterioros significativos. Asimismo, no se reportaron eventos adversos grado 3-4, solo se destacaron efectos adversos leves como tos y fatiga. En general la tolerabilidad de este fármaco fue muy buena. Estos datos avalaron los obtenidos en un estudio Fase I previo y en donde se percibieron mejorías en ambos parámetros.

## 11. CONCLUSIONES

La causa de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) sigue siendo desconocida, así como los factores que resultan en su progresión. Aún no se ha demostrado fehacientemente que los tratamientos médicos establecidos beneficien a los pacientes con esta enfermedad, y la FPI sigue teniendo peor pronóstico que muchas enfermedades malignas comunes. Los hallazgos recientes sugirieron que, junto a los medicamentos pirfenidona y nintedanib, aceptados como terapia actual para este tipo de enfermo, pueden aparecer otras alternativas farmacológicas que sean eficaces para detener la progresión de la enfermedad. Tras la certificación que las estatinas así como otros medicamentos no han sido válidos en el tratamiento de la FPI, las investigaciones han apuntado hacia otras alternativas como la N-acetilcisteína, lebrikizumab, sildenafil, sintuzumab, carlumab y la pentraxina.

En cuanto a la N-acetilcisteína, parece tener un importante papel en el retroceso de la sintomatología y mejorando parámetros menores de la FPI. Se recomienda la realización de más estudios acerca de su funcionalidad. Para que la pentraxina pueda ser una buena alternativa a los tratamientos actuales, se deben realizar más investigaciones, especialmente enfocadas a latolerabilidad y efectos adversos en esta patología.

Sería interesante trabajar en la detección precoz de la enfermedad por parte de la atención primaria y la derivación a una unidad con un equipo multidisciplinario preparado en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Continuar las investigaciones encaminadas al conocimiento de los procesos relacionados con la etiopatogenia de la FPI para controlar la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar el trasplante pulmonar.

---

## 12. REFERENCIAS

1. Coultas, D.B., et al., *The epidemiology of interstitial lung diseases*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1994. **150**(4): p. 967-972.
2. Raghu, G., F. Nyberg, and G. Morgan, *The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer*. British Journal Of Cancer, 2004. **91**: p. S3.
3. Lederer, D.J. and F.J. Martinez, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(19): p. 1811-1823.
4. Bjoraker, J.A., et al., *Prognostic Significance of Histopathologic Subsets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998. **157**(1): p. 199-203.
5. Nicholson, A.G., *Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup*. Histopathology, 2002. **41**(5): p. 381-391.
6. Crystal, R.G., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical, Histologic, Radiographic, Physiologic, Scintigraphic, Cytologic, and Biochemical Aspects*. Annals of Internal Medicine, 1976. **85**(6): p. 769-788.
7. Keogh, B.A. and R.G. Crystal, *Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders*. Thorax, 1982. **37**(1): p. 1-10.
8. Selman, M., T.E. King, Jr., and A. Pardo, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy*. Annals of Internal Medicine, 2001. **134**(2): p. 136-151.
9. Strieter, R.M. and B. Mehrad, *New Mechanisms of Pulmonary Fibrosis*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1364-1370.
10. Almudéver, P., et al., *Role of tetrahydrobiopterin in pulmonary vascular remodelling associated with pulmonary fibrosis*. Thorax, 2013. **68**(10): p. 938.
11. Nataraj, D., A. Ernst, and R. Kalluri, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated With Endothelial To Mesenchymal Transition*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2010. **43**(2): p. 129-130.
12. Fernandez, I.E. and O. Eickelberg, *New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis*. The Lancet, 2012. **380**(9842): p. 680-688.
13. Hung, C., et al., *Role of Lung Pericytes and Resident Fibroblasts in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013. **188**(7): p. 820-830.
14. Zolak, J.S., et al., *Pleural Mesothelial Cell Differentiation and Invasion in Fibrogenic Lung Injury*. The American Journal of Pathology, 2013. **182**(4): p. 1239-1247.
15. Basset, F., et al., *Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders*. The American journal of pathology, 1986. **122**(3): p. 443-461.
16. Corrin, B., et al., *Fine structural changes in cryptogenic fibrosing alveolitis and asbestosis*. The Journal of Pathology, 1985. **147**(2): p. 107-119.
17. Kuhn, C., et al., *An Immunohistochemical Study of Architectural Remodeling and Connective Tissue Synthesis in Pulmonary Fibrosis*. American Review of Respiratory Disease, 1989. **140**(6): p. 1693-1703.
18. McDonald, J.A., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Paradigm for Lung Injury and Repair*. CHEST, 1991. **99**(3): p. 87S-93S.

- 
19. Strieter, R.M., *Pathogenesis and Natural History of Usual Interstitial Pneumonia: The Whole Story or the Last Chapter of a Long Novel*. Chest, 2005. **128**(5, Supplement): p. 526S-532S.
  20. Strieter, R.M., B.N. Gomperts, and M.P. Keane, *The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis*. The Journal of Clinical Investigation, 2007. **117**(3): p. 549-556.
  21. Wallace, W.A.H., et al., *Inflammation-associated remodelling and fibrosis in the lung - a process and an end point*. International Journal of Experimental Pathology, 2007. **88**(2): p. 103-110.
  22. Mehrad, B. and R.M. Strieter, *Fibrocytes and the pathogenesis of diffuse parenchymal lung disease*. Fibrogenesis & Tissue Repair, 2012. **5**(1): p. S22.
  23. Kasai, H., et al., *TGF- $\beta$ 1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT)*. Respiratory Research, 2005. **6**(1): p. 56.
  24. Yao, H.-W., et al., *RETRACTED: TGF- $\beta$ 1 induces alveolar epithelial to mesenchymal transition in vitro*. Life Sciences, 2004. **76**(1): p. 29-37.
  25. Willis, B.C., et al., *Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition in Alveolar Epithelial Cells by Transforming Growth Factor- $\beta$ 1: Potential Role in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. The American Journal of Pathology, 2005. **166**(5): p. 1321-1332.
  26. Wolters, P.J., H.R. Collard, and K.D. Jones, *Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2014. **9**(1): p. 157-179.
  27. Bucala, R., et al., *Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair*. Molecular medicine (Cambridge, Mass.), 1994. **1**(1): p. 71-81.
  28. Epperly, M.W., et al., *Bone Marrow Origin of Myofibroblasts in Irradiation Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2003. **29**(2): p. 213-224.
  29. Hashimoto, N., et al., *Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis*. The Journal of Clinical Investigation, 2004. **113**(2): p. 243-252.
  30. Phillips, R.J., et al., *Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis*. The Journal of Clinical Investigation, 2004. **114**(3): p. 438-446.
  31. Quan, T.E., et al., *Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2004. **36**(4): p. 598-606.
  32. Hong, K.M., et al., *Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor-beta and peroxisome proliferator-activated receptor gamma*. J Biol Chem, 2007. **282**(31): p. 22910-20.
  33. Metz, C.N., *Fibrocytes: a unique cell population implicated in wound healing*. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 2003. **60**(7): p. 1342-1350.
  34. Schmidt, M., et al., *Identification of Circulating Fibrocytes as Precursors of Bronchial Myofibroblasts in Asthma*. The Journal of Immunology, 2003. **171**(1): p. 380.
  35. Moore, B.B., et al., *CCR2-Mediated Recruitment of Fibrocytes to the Alveolar Space after Fibrotic Injury*. The American Journal of Pathology, 2005. **166**(3): p. 675-684.
  36. Mehrad, B., et al., *Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007. **353**(1): p. 104-108.

37. Andersson-Sjöland, A., et al., *Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2008. **40**(10): p. 2129-2140.
38. Moeller, A., et al., *Circulating Fibrocytes Are an Indicator of Poor Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2009. **179**(7): p. 588-594.
39. Xu, J., et al., *Role of the SDF-1/CXCR4 Axis in the Pathogenesis of Lung Injury and Fibrosis*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2007. **37**(3): p. 291-299.
40. Tanjore, H., T.S. Blackwell, and W.E. Lawson, *Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2012. **302**(8): p. L721-L729.
41. Zhong, Q., et al., *Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Epithelial-Mesenchymal Transition of Alveolar Epithelial Cells*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2011. **45**(3): p. 498-509.
42. Antoniou, K.M. and A.U. Wells, *Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Respiration, 2013. **86**(4): p. 265-274.
43. Johannson, K.A., et al., *Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis*. Annals of the American Thoracic Society, 2016. **13**(10): p. 1828-1838.
44. Patel, N.M., A.C. Borczuk, and D.J. Lederer, *Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. A Step Forward or Back?* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016. **193**(7): p. 707-709.
45. Raghu, G., et al., *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. **183**(6): p. 788-824.
46. Lee, J.S., et al., *Gastroesophageal Reflux Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. **184**(12): p. 1390-1394.
47. Zisman, D.A., et al., *A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(7): p. 620-628.
48. Han, M.K., et al., *Sildenafil Preserves Exercise Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right-sided Ventricular Dysfunction*. Chest, 2013. **143**(6): p. 1699-1708.
49. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research, N., et al., *Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(21): p. 1968-77.
50. Demedts, M., et al., *High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(21): p. 2229-2242.
51. King, T.E., et al., *Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2009. **374**(9685): p. 222-228.
52. King, T.E., et al., *BUILD-1: A Randomized Placebo-controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008. **177**(1): p. 75-81.
53. King, T.E., et al., *BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. **184**(1): p. 92-99.

- 
54. Raghu, G., et al., *Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Ambrisentan: A Parallel, Randomized Trial*. *Annals of Internal Medicine*, 2013. **158**(9): p. 641-649.
  55. Raghu, G., et al., *Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial*. *European Respiratory Journal*, 2013. **42**(6): p. 1622.
  56. Lee, J.S. and H.R. Collard, *Primum non nocere: Safety in clinical trials for IPF*. *Respirology*, 2011. **16**(5): p. 723-724.
  57. Di Sario, A., et al., *Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production*. *Journal of Hepatology*, 2002. **37**(5): p. 584-591.
  58. Azuma, A., et al., *Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005. **171**(9): p. 1040-1047.
  59. Taniguchi, H., et al., *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis*. *European Respiratory Journal*, 2010. **35**(4): p. 821.
  60. Noble, P.W., et al., *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. *The Lancet*, 2011. **377**(9779): p. 1760-1769.
  61. Daniels, C.E., et al., *Imatinib Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010. **181**(6): p. 604-610.
  62. Richeldi, L., et al., *Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. *New England Journal of Medicine*, 2011. **365**(12): p. 1079-1087.
  63. Henderson, N.C., et al., *Targeting of  $\alpha$  integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs*. *Nature Medicine*, 2013. **19**: p. 1617.
  64. Baroke, E., J. Gauldie, and M. Kolb, *New treatment and markers of prognosis for idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned from translational research AU - Baroke, Eva*. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2013. **7**(5): p. 465-478.
  65. Raghu, G., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinically Meaningful Primary Endpoints in Phase 3 Clinical Trials*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012. **185**(10): p. 1044-1048.
  66. Fingerlin, T.E., et al., *Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis*. *Nature Genetics*, 2013. **45**: p. 613.
  67. Peng, R., et al., *Bleomycin Induces Molecular Changes Directly Relevant to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Model for "Active" Disease*. *PLOS ONE*, 2013. **8**(4): p. e59348.
  68. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011. **64**(4): p. 383-394.
  69. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2001. **323**(7308): p. 334-336.
  70. Kreuter, M., et al., *Statin Therapy and Outcomes in Trials of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. *Respiration*, 2018. **95**(5): p. 317-326.
  71. Raghu, G., et al., *Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial*  
*Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo and Lung Function in Idiopathic Pulmonary*



- Fibrosis* Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo and Lung Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA*, 2018. **319**(22): p. 2299-2307.
72. Roche, H.-L., A Study of Lebrikizumab in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). NCT01872689. 2018.
  73. Kolb, M., et al., Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*, 2018. **379**(18): p. 1722-1731.
  74. Raghu, G., et al., Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. **5**(1): p. 22-32.
  75. Albera, C., et al., Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *European Respiratory Journal*, 2016. **48**(3): p. 843.
  76. Behr, J., et al., Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016. **4**(6): p. 445-453.
  77. Okuda, R., et al., Efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective, single-arm study. *Respiratory Investigation*, 2016. **54**(3): p. 156-161.
  78. Nathan, S.D., et al., Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 2016. **71**(5): p. 429.
  79. Huang, H., et al., Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Medicine*, 2015. **94**(42): p. e1600-e1600.
  80. Raghu, G., et al., CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab. *European Respiratory Journal*, 2015. **46**(6): p. 1740.
  81. Martinez, F., et al., Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(22): p. 2093-2101.
  82. Richeldi, L., et al., Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(22): p. 2071-2082.
  83. Wiertz, I.A., et al., Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2018. **23**(3): p. 311-317.
  84. Behr, J., et al., Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulmonary Medicine*, 2017. **17**(1): p. 122.
  85. Glassberg, M.K., et al., Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest*, 2017. **151**(5): p. 971-981.

## 13.ANEXOS

### Anexo 1 Escala de SIGN

NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Grado de recomendación	Interpretación
<b>A</b>	Al menos un meta-análisis, RS ó EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
<b>B</b>	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++ , directamente aplicable a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
<b>C</b>	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
<b>D</b>	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

## Anexo 2 Escala de GRADE.

Niveles de calidad	Definición actual	Concepto anterior
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado	La confianza en la estimación del efecto no variará en posteriores estudios
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado	Posteriores estudios pueden tener un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado	Es muy probable que posteriores estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado	Cualquier estimación es muy incierta

En una primera etapa el sistema GRADE considera de calidad alta los estudios experimentales (ensayos clínicos aleatorizados) y de calidad baja los estudios observacionales (casos y controles, cohortes). En un segundo paso, para refinar el nivel de calidad, el sistema establece una serie de ítems que hay que considerar y que pueden hacer bajar o subir el escalón o nivel de la calidad inicialmente asignada.

**Ítems que bajan la calidad:**

1. *Limitaciones en el diseño y ejecución del estudio (riesgo de sesgo):* Así, aleatorización insuficiente o incorrecta, falta de enmascaramiento, pérdidas importantes de seguimiento, análisis sin intención de tratar y ensayos acabados antes de tiempo.
2. *Inconsistencia de los resultados (inconsistency):* cuando los resultados muestran amplia variabilidad o heterogeneidad no explicada. Particularmente si unos estudios muestran beneficios sustanciales y otros ningún efecto o incluso perjuicio.
3. *Incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa (indirectness):* Siguiendo el método PICO, puede ocurrir con los pacientes estudiados (diferencias en edad, sexo o estadio clínico); o con la intervención, en caso de que ésta sea parecida pero no idéntica; o con la comparación que se realiza; o con los resultados, si se comparan unos a corto plazo y otros a largo plazo, etc.
4. *Imprecisión (imprecision):* tiene lugar si los intervalos de confianza (IC) son amplios, las muestras pequeñas, o los eventos son pocos.
5. *Sesgo de publicación o notificación (publication bias):* cuando existe alta probabilidad de estudios no reportados, principalmente por ausencia de efectos, o no se han incluido todas las variables relevantes de resultado.

## Anexo 3. Presentación clínica de la fibrosis pulmonar idiopática [3]

<b>PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA</b>
<b>Historia</b>
Disnea crónica de esfuerzo (casi universal)
Tos crónica sin purulencia
Fatiga
Examen físico
Crepitantes
Clubbing
Acrocianosis
<b>Hallazgos fisiológicos</b>
DLCO bajo
Hipoxemia en reposo o desaturación por esfuerzo
FVC normal o bajo
<b>Radiografía de tórax</b>
Cambios inespecíficos o anomalías reticulares basales bilaterales.

## Anexo 4. Selección de nuevos posibles fármacos para la fibrosis pulmonar idiopática.

<b>FÁRMACO</b>	<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	<b>OBSERVACIONES</b>	<b>IDENTIFICACIÓN Y REFERENCIA EN ClinicalTrial.gov</b>
<b>Pamrevlumab (FG-3019)</b>	Anticuerpo anti-CTGF humano, derivado de ADN recombinante, IgG1κ monoclonal	Un informe preliminar muestra la seguridad general y un resultado marginalmente favorable en algunos pacientes. <b>Fase I</b>	NCT01890265 y REF. 220
<b>IW001</b>	Colágeno oral V, induce tolerancia inmune contra el colágeno V	Seguro y bien tolerado <b>Fase IV</b>	NCT01199887 y REF. 221
<b>Losartán</b>	Inhibe la proliferación de fibroblastos de pulmón humanos	Función pulmonar estabilizada, pero ningún grupo de control en este estudio <b>Fase II</b>	NCT00879879 y REF. 222
<b>PRM-151</b>	Pentraxina 2 recombinante humana (también conocida como amiloide P sérico). Efectos antiinflamatorios y antifibróticos.	Un informe preliminar muestra la seguridad general y un resultado marginalmente favorable en algunos pacientes <b>Fase I</b>	NCT01254409 y REF. 223
<b>Carlumab (CNTO 888)</b>	Anticuerpo anti-CCL2	No hay evidencia de beneficio de tratamiento en comparación con Placebo <b>Fase I</b>	NCT00786201 y REF. 224
<b>Tanzisetib (CC-930)</b>	Inhibidor de JNK Tendencia dependiente de la dosis en la reducción de biomarcadores (MMP7 y SPD proteína plasmática niveles)	El 46,4% de los pacientes interrumpieron el estudio debido a efectos adversos <b>Fase I</b>	NCT01203943 y REF. 225

<b>Octreotide</b>	Octreotide de acción prolongada (somatostatina término análogo). Putativo antiinflamatorio y agente antifibrótico.	Bien tolerado <b>Fase III</b>	NCT00463983
<b>Simtuzumab (GS-6624)</b>	Se une al dominio SRCR4 en LOXL2, Prevención de la reticulación de colágeno inhibiendo el reclutamiento y activación de fibroblastos	Un análisis de eficacia y seguridad no cegado. Los datos del DMC del estudio recomendaron Terminación por falta de eficacia. <b>Fase I</b>	NCT01362231 y REF. 226
<b>Lebrikizumab (monoterapia o combinado por pirfenidona)</b>	Anticuerpo anti-IL-13	En curso <b>Fase II</b>	NCT01872689 y REF. 226
<b>Tralokinumab</b>	Anti-IL-13 anticuerpo	NCT01629667: el estudio se detuvo debido a falta de eficacia después del análisis interino. NCT02036580: terminación anticipada debido a la falta de eficacia. <b>Fase I</b>	NCT01629667 y REF. 227
<b>SAR156597</b>	Anticuerpo inespecífico dirigido a IL - 13 e IL - 4	En curso <b>Fase II</b>	NCT02345070
<b>KD025</b>	Inhibidor de ROCK2	En curso <b>Fase II</b>	NCT02688647
<b>Tipelukst (MN-001)</b>	Antagonista de leucotrienos; PDE4 e inhibidor del tromboxano A2	En curso <b>Fase II</b>	NCT02503657
<b>GLPG1690</b>	Inhibidor selectivo de la autotaxina	Resultados parciales reportados por Galápagos. Estabilización de FVC durante el tratamiento de 12 semanas. período en comparación con una disminución en FVC con placebo <b>Fase I</b>	NCT02738801

<b>BMS-986020</b>	Antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico	El ensayo se detuvo por razones desconocidas <b>Fase I</b>	NCT01766817
<b>Análogos de rapamicina (sirolimus y everolimus)</b>	Inhibidor de mTOR	Un ensayo prospectivo, controlado con placebo en pacientes Con IPF demostró que everolimus estaba asociado. Con una mayor tasa de disminución de la función pulmonar. y progresión de la enfermedad <b>Fase II</b>	NCT01462006 y REF. 73
<b>GSK2126458</b>	Inhibidor selectivo de piridil sulfonamida de Isozimas clase 1 de PI3K y mTOR	Terminado; no hay resultados reportados <b>Fase I</b>	NCT01725139
<b>PBI-4050</b>	Reduce la producción de TGFβ1, CTGF, IL-23, p19 e IL-6	Terminado; no hay resultados reportados <b>Fase I</b>	NCT02538536
<b>Rituximab</b>	Anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico	En curso <b>Fase II</b>	NCT01969409
<b>Inhaled TD139</b>	Inhibidor de galectina - 3	Completado; Los resultados no son publicados. Galecto Biotech informa de 24 pacientes tratados con TD139 o placebo durante 2 semanas <b>Fase I</b>	NCT02257177
<b>Nandrolona decanoata</b>	Andrógeno sintético; disminuye el telómero desgaste	En curso <b>Fase II</b>	NCT02055456
<b>Vismodegib y Pirfenidona</b>	Inhibidor de la ruta de Hedgehog	Completado; no hay resultados reportados <b>Fase I</b>	NCT02648048

## Anexo 5 Búsqueda bibliográfica.

Autor	Nombre del Artículo	Año de publicación	Revista de publicación	Base de datos
H.-L. Roche	A Study of Lebrikizumab in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).	2018		ClinicalTrial.gov
C. Albera et al	Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function.	2016	<i>Eur Respir J</i> , vol. 48, no. 3, pp. 843-51	PubMed
A. Azuma et al	Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS(R) randomized trials.	2017	<i>Respirology</i> , vol. 22, no. 4, pp. 750-757	PubMed
J. Behr et al	Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	2016	<i>Lancet Respir Med</i> , vol. 4, no. 6, pp. 445-53	PubMed
U. Costabel et al	Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS.	2016	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> , vol. 193, no. 2, pp. 178-85	PubMed
H. Huang	Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients.	2015	<i>Medicine (Baltimore)</i> , vol. 94, no. 42, p. e1600	PubMed



T. E. King, Jr. et al.	A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	2014	<i>N Engl J Med</i> , vol. 370, no. 22, pp. 2083-92	PubMed
M. Kolb et al.	"Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	2018	<i>N Engl J Med</i> , vol. 379, no. 18, pp. 1722-1731	PubMed
M. Kolb et al.	Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume	2017	<i>Thorax</i> , vol. 72, no. 4, pp. 340-346	PubMed
M. Kreuter et al.	Statin Therapy and Outcomes in Trials of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	2018	<i>Respiration</i> , vol. 95, no. 5, pp. 317-326	PubMed
F. J. Martinez.	"Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis	2014	<i>N Engl J Med</i> , vol. 370, no. 22, pp. 2093-101	PubMed
S. D. Nathan et al.	Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	2016	<i>Thorax</i> , vol. 71, no. 5, pp. 429-35	PubMed
T. Ogura et al.	Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	2015	<i>Eur Respir J</i> , vol. 45, no. 5, pp. 1382-92	PubMed
J. M. Parker et al.	A Phase 2 Randomized Controlled Study of Tralokinumab in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	2018	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> , vol. 197, no. 1, pp. 94-103	PubMed

G. Raghu et al	Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial.	2013	<i>Ann Intern Med</i> , vol. 158, no. 9, pp. 641-9	PubMed
G. Raghu et al	Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial.	2017	<i>Lancet Respir Med</i> , vol. 5, no. 1, pp. 22-32	PubMed
G. Raghu et al.	CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab.	2015	<i>Eur Respir J</i> , vol. 46, no. 6, pp. 1740-50	PubMed
G. Raghu	Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial.	2013	<i>Eur Respir J</i> , vol. 42, no. 6, pp. 1622-32	PubMed
G. Raghu et al	FG-3019 anti-connective tissue growth factor monoclonal antibody: results of an open-label clinical trial in idiopathic pulmonary fibrosis	2016	<i>Respir J</i> , vol. 47, no. 5, pp. 1481-91	PubMed
G. Raghu et al.	Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial.	2018	<i>Jama</i> , vol. 319, no. 22, pp. 2299-2307	PubMed
L. Richeldi et al.	Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	2014	<i>N Engl J Med</i> , vol. 370, no. 22, pp. 2071-82	PubMed
L. Richeldi et al.	Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	2014	<i>N Engl J Med</i> , vol. 370, no. 22, pp. 2071-82	PubMed

---

L. Richeldi et al.	Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension.	2018	<i>Thorax</i> , vol. 73, no. 6, pp. 581-583	PubMed
H. Taniguchi et al.	Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS((R)) trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	2016	<i>Respirology</i> , vol. 21, no. 8, pp. 1425-1430	PubMed
C. Vancheri et al.	Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial.	2018	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> , vol. 197, no. 3, pp. 356-363	PubMed
R. Okuda et al.	Efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective, single-arm study.	2016	<i>Respiratory Investigation</i> , vol. 54, no. 3, pp. 156-16	

## Anexo 6 Resultados finales de la búsqueda bibliográfica.

Autor	Nombre del artículo	Año de publicación	Revista de publicación	Base de datos
H.-L. Roche	A Study of Lebrikizumab in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).	2018		PubMed
C. Albera <i>et al</i>	Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function.	2016	<i>Eur Respir J</i> , vol. 48, no. 3, pp. 843-51	PubMed
J. Behr <i>et al.</i>	Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.	2016	<i>Lancet Respir Med</i> , vol. 4, no. 6, pp. 445-53	PubMed
H. Huang	Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients.	2015	<i>Medicine (Baltimore)</i> , vol. 94, no. 42, p. e1600	PubMed
M. Kolb <i>et al.</i>	Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	2018	<i>N Engl J Med</i> , vol. 379, no. 18, pp. 1722-1731	PubMed
M. Kreuter <i>et al.</i>	Statin Therapy and Outcomes in Trials of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	2018	<i>Respiration</i> , vol. 95, no. 5, pp. 317-326	PubMed
F. J. Martinez	Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis.	2014	<i>N Engl J Med</i> , vol. 370, no. 22, pp. 2093-101	PubMed

S. D. Nathan <i>et al.</i>	Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	2016	<i>Thorax</i> , vol. 71, no. 5, pp. 429-35	PubMed
G. Raghu <i>et al.</i>	Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial.	2017	<i>Lancet Respir Med</i> , vol. 5, no. 1, pp. 22-32	PubMed
G. Raghu <i>et al.</i>	CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab.	2015	<i>Eur Respir J</i> , vol. 46, no. 6, pp. 1740-50	PubMed
G. Raghu <i>et al.</i>	Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial.	2018	<i>Jama</i> , vol. 319, no. 22, pp. 2299-2307	PubMed
L. Richeldi <i>et al.</i>	Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	2014	<i>Respir Med</i> , vol. 108, no. 7, pp. 1023-30	PubMed
R. Okuda <i>et al.</i>	Efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective, single-arm study.	2016	<i>Respiratory Investigation</i> , vol. 54, no. 3, pp. 156-16	PubMed

