

Nintedanib, pirfenidona y células madre como tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales Fibrosantes Progresivas

Nintedanibe, pirfenidona e células estaminais como tratamento para as doenças pulmonares intersticiais de Fibrose Progressive

DOI:10.34119/bjhrv6n1-227

Recebimento dos originais: 02/01/2022

Aceitação para publicação: 03/02/2023

Marcela Domenica Moncayo Garzón

Alumna Pregrado Carrera de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca Ecuador

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humboldt

Correo electrónico: marcemoncayo8@gmail.com

Samantha Elizabeth Llerena Valencia

Alumna Pregrado Carrera de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca Ecuador

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humboldt

Correo electrónico: samanthallerena1998@gmail.com

Danilo Fernando Rea Hermida

Especialista en Medicina Interna pela Universidad de Cuenca

Institución: Universidad Católica de Cuenca Ecuador

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humboldt

Correo electrónico: dreah@ucacue.edu.ec

Carolina Estefanía Luzuriaga Campoverde

Médica General

Institución: Universidad Católica de Cuenca Ecuador

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humboldt

Correo electrónico: carolinaluzuriaga_158@outlook.com

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas las conforman un grupo de patologías que se producen cuando la fibrosis avanza a pesar de las medidas terapéuticas. El tratamiento de estas patologías continúa en investigación, pues en los últimos años se han desarrollado fármacos antifibróticos que prometen mejorar la calidad de vida del paciente y retardar la progresión de la enfermedad, a esto se suman los nuevos estudios de trasplante de células madre que no solo evidencian un perfil de seguridad aceptable y bien tolerado, sino efectos adversos manejables. **Objetivo:** Describir al Nintedanib, Pirfenidona y células madre como tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática usando el método PRISMA. **Resultados:** Se obtuvieron 473 artículos recuperados de las bases de datos de Pubmed y Scopus, de los cuales se seleccionaron 16 de acuerdo con los criterios de elegibilidad. **Conclusiones:** Los hallazgos de esta investigación fueron que Nintedanib y Pirfenidona ralentizan la disminución de la Capacidad Vital Forzada, el riesgo de mortalidad es mayor en pacientes con fibrosis idiopática que en otro tipo de fibrosis, los efectos adversos más comunes asociados a

Nintedanib son la diarrea, náusea, vómito y cefalea, mientras que con Pirfenidona son los trastornos gastrointestinales, fatiga, erupciones cutáneas, mareo, fotosensibilidad y pérdida de peso. La terapia con células madre demuestra seguridad y efectos adversos tolerables y manejables; aunque, se necesitan más estudios.

Palabras clave: células madre, Fibrosis Pulmonar, nintedanib, pirfenidona, terapia.

RESUMO

Introdução: As doenças pulmonares intersticiais por fibrose progressiva são um grupo de patologias que ocorrem quando a fibrose progride, apesar das medidas terapêuticas. O tratamento destas patologias continua a ser investigado, pois nos últimos anos foram desenvolvidos medicamentos antifibróticos que prometem melhorar a qualidade de vida do paciente e retardar a progressão da doença, para além de novos estudos de transplante de células estaminais que não só demonstram um perfil de segurança aceitável e bem tolerado, mas também efeitos adversos controláveis. **Objectivo:** Descrever o Nintedanib, Pirfenidona e células estaminais como um tratamento para a fibrose progressiva da doença pulmonar intersticial. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática utilizando o método PRISMA. **Resultados:** Foram obtidos 473 artigos recuperados das bases de dados Pubmed e Scopus, dos quais 16 foram seleccionados de acordo com os critérios de elegibilidade. **Conclusões:** Os resultados desta investigação foram que o Nintedanib e a Pirfenidona retardam o declínio da Capacidade Vital Forçada, o risco de mortalidade é maior nos doentes com fibrose idiopática do que noutros tipos de fibrose, os efeitos adversos mais comuns associados ao Nintedanib são a diarrea, náuseas, vómitos e dores de cabeça, enquanto que com a Pirfenidona são perturbações gastrointestinais, fadiga, erupção cutânea, tonturas, fotossensibilidade e perda de peso. A terapia com células estaminais demonstra segurança e efeitos adversos toleráveis e controláveis; no entanto, são necessários mais estudos.

Palavras-chave: células estaminais, Fibrose Pulmonar, nintedanibe, pirfenidona, terapia.

1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas (EPI-FP) constituyen un grupo de patologías que coinciden en su comportamiento, evolución progresiva, características genéticas, fisiopatológicas y clínicas (Kolb & Vašáková, 2019; Noth et al., 2020). Cuando este componente fibrótico avanza a pesar de las medidas terapéuticas, entonces hablamos de fibrosis pulmonar progresiva (FPP), una condición clínica con gran disminución de la función pulmonar y empeoramiento de los síntomas, comprometiendo el pronóstico y calidad de vida del paciente (Molina-Molina et al., 2022; A. Olson et al., 2021; Spagnolo et al., 2021).

Entre estas patologías destaca la fibrosis pulmonar idiopática, que es por naturaleza progresiva y de mal pronóstico, afecta predominantemente a hombres mayores de 65 años; este grupo de enfermedades es cada vez más visible, sin embargo, los datos epidemiológicos

existentes son limitados e imprecisos, pues varían en cada región (FLORENZANO V et al., 2019).

La prevalencia general de las EPI se estima en 74 y 76 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos y Europa respectivamente; de estos, entre el 13 y 40% desarrollaron FPP. Esto representa un grupo considerable de los trastornos crónicos respiratorios, con una necesidad terapéutica insatisfecha, por lo tanto, en espera de un tratamiento efectivo (Heukels et al., 2019; A. L. Olson et al., 2018).

El manejo farmacológico ha variado a lo largo de los años, desde el uso de corticoesteroides e inmunosupresores, hasta Colchicina y N- Acetilcisteína; estos fármacos, sometidos a varios ensayos clínicos, se asociaron a un aumento de la mortalidad a causa de efectos adversos graves provocados por su uso prolongado (Bahudhanapati & Kass, 2017).

Se discute también la terapia combinada de los fármacos antifibróticos (AF), si estos reducen significativamente el curso de la enfermedad o si uno de ellos es mejor comparado con el otro (Cottin et al., 2021; Galli et al., 2017; Richeldi et al., 2018). De esta manera, es conveniente investigar la eficacia de estos fármacos para cada una de las EPI-FP, conocer sus efectos adversos, su tolerabilidad y seguridad a largo plazo que demuestren mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta opción de tratamiento (Díaz Chantar et al., 2017; Xaubet et al., 2017).

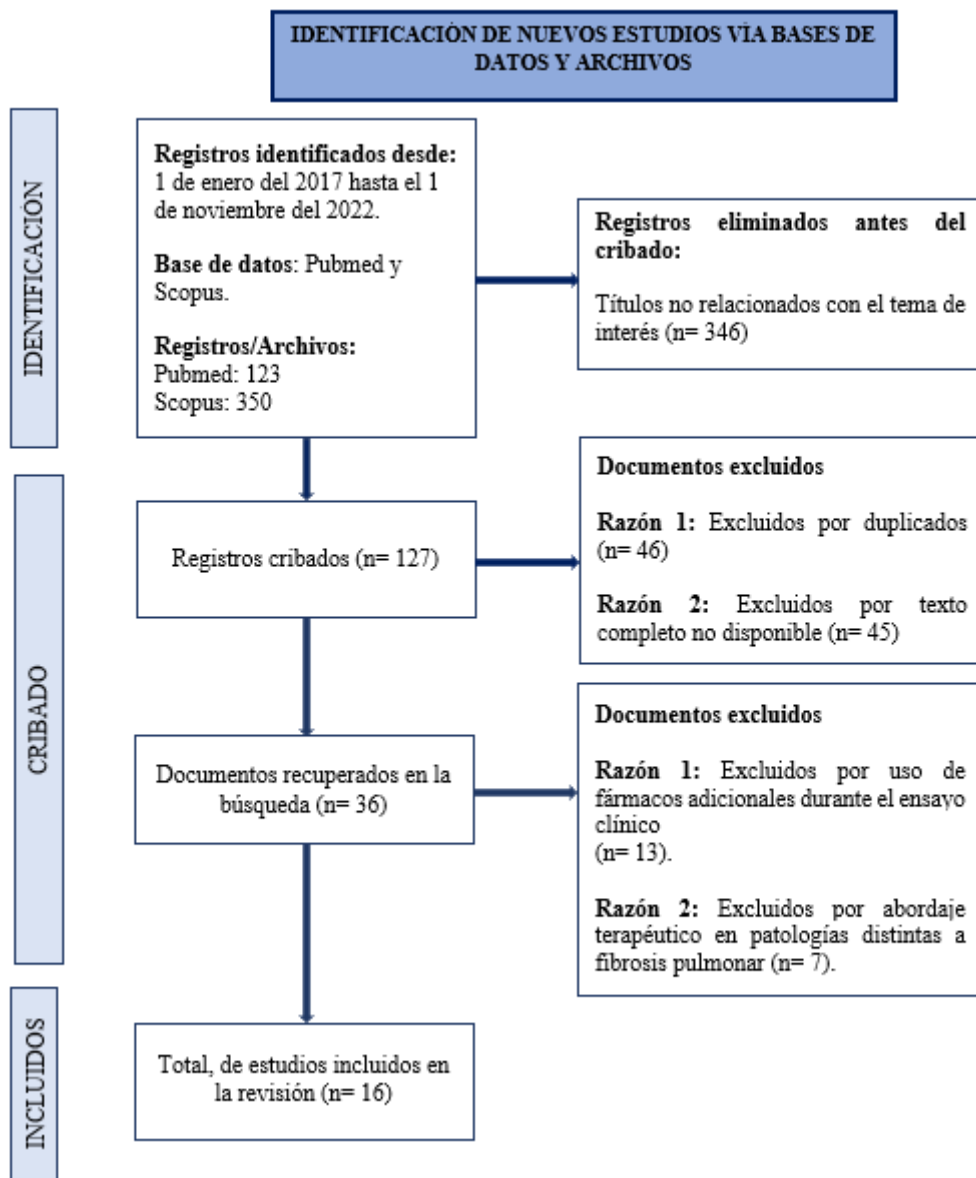
Actualmente el manejo clínico de este subgrupo de pacientes representa una ventana de oportunidades para la investigación, es conveniente realizarla puesto que, aunque la FPP no es una enfermedad nueva, su incidencia va en incremento y con ella el desarrollo de nuevos fármacos AF como Nintedanib, Pirfenidona y otras alternativas como las células madre, que pueden mejorar la expectativa de vida del paciente y retardar o enlentecer la disminución de la Capacidad Vital Forzada (CVF) (Bahudhanapati & Kass, 2017; Copeland & Lancaster, 2021; Krishna et al., 2022).

2 MÉTODOLÓGÍA

Se realizó una revisión sistemática sobre los fármacos antifibróticos Nintedanib, Pirfenidona y la terapia con células madre como tratamiento de las EPI-FP con las bases de datos Pubmed y Scopus, se aplicó el método PRISMA y se establecieron criterios de elegibilidad como artículos originales, metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos publicados en revistas indexadas de cuartil Q1, Q2 Y Q3 en idioma inglés y español desde el 1 de enero de 2017 hasta el 1 de noviembre de 2022. Las palabras clave descritas en el DeCS/MESH que se utilizaron: “Fibrosis pulmonar”, “Nintedanib”, “Pirfenidona”, “Células

madre”, se aplicaron los operadores booleanos OR, AND Y NOT obteniendo la expresión: (Pulmonary Fibrosis) AND (nintedanib OR pirfenidone OR stem cells). Para la selección de datos se analizaron los artículos detalladamente con el objetivo de obtener la información más importante y veraz. Se obtuvieron 473 artículos en la búsqueda general, se eliminaron artículos porque el título no estuvo relacionado con el tema de interés (n=346) un total de 127 cribados, de los cuales se eliminaron estudios duplicados (n=46), por texto completo no disponible (n=45) por uso de fármacos adicionales durante el ensayo clínico (n=13) y excluidos por abordaje terapéutico en patologías distintas a fibrosis pulmonar (n= 7). Se seleccionaron en total 16 artículos. (Figura 1).

Figura 1. Preferred Reporting in Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)



3 RESULTADOS

Tabla 1: Nintedanib, Pirfenidona y células madre como tratamiento en las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas.

Autor/ Año	Título	Diseño	Participantes	Revista/Cuartil	Resultados
(Flaherty et al., 2019).	Nintedanib en enfermedades pulmonares intersticiales progresivas fibrosantes	Ensayo clínico	663	New England Journal of Medicine/ Q1	332 pacientes fueron tratados con Nintedanib y 331 con placebo durante 54 semanas. La disminución de la CVF usando Nintedanib fue de -80,8 ml por año y de -187,8 ml con placebo, la diferencia entre grupos fue de 107,0 ml/ año, valores estadísticamente significativos.
(Distler et al., 2019).	Nintedanib para la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica	Ensayo controlado aleatorizado	576	New England Journal of Medicine/ Q1	Se administró 150 mg de Nintedanib por vía oral dos veces al día o placebo durante 52 semanas. 51,9% de los pacientes tenía esclerosis sistémica cutánea difusa y el 48,4% en tratamiento con micofenolato. La disminución de la CVF fue de -52,4ml/año con Nintedanib y -93,3ml/año con placebo, con diferencia de 41,0ml/año entre ambos grupos p=0.04 valor estadísticamente significativo
(Crestani et al., 2019).	Seguridad y tolerabilidad a largo plazo de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática: resultados del estudio de extensión abierto INPULSIS-ON	Ensayo clínico	734	The Lancet/ Q1	Nintedanib tiene un perfil manejable de seguridad y tolerabilidad durante el uso a largo plazo. Los pacientes con FPI pueden usar este fármaco para retrasar la progresión de la enfermedad.
(Petnak et al., 2021).	Impacto de la terapia antifibrótica en la mortalidad y la exacerbación aguda en la fibrosis pulmonar idiopática	Revisión sistemática	12 965	CHEST Journal/ Q1	Se incluyeron 26 estudios en los que el tratamiento AF estuvo asociado con la disminución de la mortalidad, este también redujo el riesgo de exacerbaciones agudas con un RR de 0,63.
(Wells et al., 2020).	Nintedanib en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas: análisis de subgrupos por diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial en el ensayo INBUILD: ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	Ensayo controlado aleatorizado	663	The Lancet/ Q1	De estos 663 pacientes que recibieron Nintedanib o placebo, se clasificaron por grupos de acuerdo con el tipo de EPI. En todos los grupos, el efecto del AF sobre la CVF fue uniforme y beneficioso.
(Finnerty et al., 2021).	Eficacia de los fármacos antifibróticos, nintedanib y pirfenidona, en el tratamiento de la fibrosis pulmonar progresiva tanto en la fibrosis pulmonar	Metaanálisis	-	BMC Pulmonary Medicine/ Q2	Se analizaron 13 ensayos de Nintedanib y Pirfenidona juntos como terapia antifibrótica, en varios de ellos se permitió el uso de corticoides orales como la prednisolona y prednisona. En los estudios donde se usó N-acetilcisteína no mostraron efectos en la disminución de la CVF o de la mortalidad sino más efectos

idiopática (FPI) como en la no FPI: revisión sistemática y metanálisis

adversos, por lo que es improbable que exista un sesgo sobre la eficacia de los AF. En la FPI y la no FPI se demostró la reducción significativa de la mortalidad con un RR de 07.01 a favor de los AF(p=0.008)

(Vancheri et al., 2018).	Nintedanib con pirfenidona adicional en la fibrosis pulmonar idiopática. Resultados del ensayo INJOURNEY	Ensayo controlado aleatorizado	136	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine/ Q1	Los cambios de la CVF a la semana 12 con Nintedanib y Pirfenidona fueron -13,3ml, mientras que con solo Nintedanib -40,9ml. Se reportaron efectos adversos gastrointestinales en el 69,8% de los pacientes en tratamiento combinado y 52,9% en los que solo recibían Nintedanib.
(Richeldi et al., 2020).	Eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática avanzada	Ensayo clinico	774	BMC Pulmonary Medicine/ Q2	En los ensayos INPULSIS 638 pacientes recibieron Nintedanib y 423 placebo, la disminución de la CVF fue de -52,3ml para el AF y -102,8ml con placebo. En INSTAGE 136 recibieron Nintedanib, la disminución de la CVF fue de -66ml en 24 semanas en pacientes con FPI avanzada.
(Behr et al., 2021).	Pirfenidona en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas progresivas distintas de la fibrosis pulmonar idiopática (RELIEF): un ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Ensayo controlado aleatorizado	127	The Lancet/ Q1	Se incluyeron pacientes con EPI-FP diferentes de la FPI y que tengan una disminución anual de la CVF del 5% del valor previsto a pesar de recibir tratamiento. De manera aleatoria, en la semana 1 se administró Pirfenidona 267mg tres veces al día, 1,534mg tres veces al día en la semana 2 y 801mg tres veces al día las semanas siguientes o placebo. El grupo de Pirfenidona mostró una disminución menor de la CVF en comparación con el placebo (p=0.043)
(Fleetwood et al., 2017).	Revisión sistemática y metaanálisis en red de los tratamientos para la fibrosis pulmonar idiopática	Revisión sistemática	-	Journal of managed care & specialty pharmacy/ Q1	Durante un año Pirfenidona y Nintedanib fueron más efectivos que el placebo. Pirfenidona vs placebo con una diferencia de 0.12 litros y Nintedanib vs placebo 0.11 litros. La N-acetilcisteína no demostró efecto sobre la CVF comparada con el placebo, la diferencia fue de 0.01 litros.
(Ali et al., 2020).	Células estromales mesenquimales derivadas de medio acondicionado en fibrosis pulmonar: una revisión sistemática y metanálisis	Metaanálisis	-	Archives of Iranian Medicine/ Q2	Se analizaron 7 estudios en los que se demuestra una mejora significativa de la fibrosis pulmonar con la administración de células estromales mesenquimales derivadas de medio acondicionado, también disminuye el depósito de colágeno pulmonar, expresión del colágeno tipo 1, tipo 3, TGF-β1e interleucina 6. Sin embargo, se necesita realizar más estudios en animales grandes para confirmar su eficacia.
(Glassberg et al., 2017).	Células madre mesenquimatosas humanas alogénicas en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática por vía intravenosa (AETHER): un ensayo clínico de seguridad de fase I	Ensayo clinico	9	CHEST Journal/ Q1	60 semanas posteriores a la infusión se observó una disminución del 3,0% del valor predicho de la CVF, no se observaron efectos adversos graves y 2 pacientes fallecieron debido a la progresión de la FPI por exacerbaciones agudas y/o empeoramiento de la enfermedad.

(Averyanov et al., 2020).	Primera terapia con células madre en dosis altas acumuladas en humanos para la fibrosis pulmonar idiopática con deterioro rápido de la función pulmonar	Artículo Original	20	Stem Cells Translational Medicine/ Q1	Las dosis altas de células madre mesenquimales derivadas de medula ósea usadas como trasplante demuestra seguridad y tolerabilidad, incluso con estas dosis registradas (las más altas) no existen efectos adversos significativos. La función pulmonar de los pacientes durante este tratamiento aumentó comparado con la línea base y el grupo placebo.
(Shi et al., 2020).	Eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado con Pirfenidona y N-acetilcisteína: revisión sistemática y metanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis	319	BMC Pulmonary Medicine/ Q2	Se analizaron 6 estudios con pacientes con FPI, se comparó el grupo que recibía Pirfenidona + N-acetilcisteína con el que recibía solo Pirfenidona; se observó que el primer grupo de terapia combinada no tuvo beneficios adicionales en la CVF a comparación del grupo que solo recibía Pirfenidona. Los efectos secundarios fueron mayores en el grupo que recibía terapia combinada, sobre todo de la piel.
(Wu et al., 2021).	Eficacia y seguridad de la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática: revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios	Metaanálisis	1.923	BMJ/ Q1	1011 pacientes recibieron Pirfenidona y 912 controles con placebo, se observó una diferencia estadísticamente significativa de la mortalidad y una supervivencia libre de progresión prolongada en los pacientes que recibieron el AF.
(Kreuter et al., 2022)	Pirfenidona en la enfermedad pulmonar intersticial inclasificable: un análisis de subgrupos por micofenolato mofetilo concomitante y/o uso previo de corticosteroides	Ensayo controlado aleatorizado	253	Advances in Therapy/ Q1	Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir Pirfenidona y analizar los efectos de inmunomoduladores concomitantes como el micofenolato mofetilo y/o corticosteroides previos. Basado en la CVF, se sugiere que el AF puede ser menos efectivo en los pacientes que recibieron micofenolato mofetilo concomitante y beneficioso independientemente del uso previo de corticosteroides.

Tabla 2. Eficacia de Nintedanib, Pirfenidona y Células Madre medida en la CVF y mortalidad

Autor/ Año	Terapia	Eficacia	Variables	VAR		RR	P
				%	ml		
(Finnerty et al., 2021).	Nintedanib Pirfenidona	Mortalidad	FPI			0.637	0.004
			Sin FPI			0.908	0.71
		CVF	Nintedanib	-34.0			0.0001
			Pirfenidona	-26.6			0.0001
(Averyanov et al., 2020).	Células Madre Mesenquimales (MSC)	CVF	MSC	-45.4			
(Wu et al., 2021).	Pirfenidona	Mortalidad	FPI			0.31	0.007
			Sin FPI			0.51	0.0002
(Flaherty et al., 2019).	Nintedanib	CVF	Nintedanib		-80.8		0.001
			Placebo		-187.8		0.001
(Distler et al., 2019).	Nintedanib	CVF	Nintedanib		-52.4		0.04
			Placebo		-93.3		0.04

Tabla 3. Efectos Adversos de Nintedanib, Pirfenidona y Células Madre

Autor	Titulo	Efectos Adversos				%
		Nintedanib	Pirfenidona	Combinados	Células Madre	
(Flaherty et al., 2019).	Nintedanib en enfermedades pulmonares intersticiales progresivas fibrosantes	Diarrea Nausea Vomito Disminución del apetito Pérdida de peso Aumento de la alanina aminotransferasa	-	-	-	66.0 28.9 18.4 14.5 12.3 13.0
(Distler et al., 2019).	Nintedanib para la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica	Diarrea Nausea Ulceras de piel Vomito Nasofaringitis Dolor abdominal Pérdida de peso	-	-	-	75.7 31.6 18.4 24.7 12.5 11.5 11.8
(Wells et al., 2020)	Nintedanib en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas: análisis de subgrupos por diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial en el ensayo INBUILD: ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	Diarrea Nausea Bronquitis Nasofaringitis Disnea Vomito Tos Disminución del apetito Cefalea Aumento de la alanina aminotransferasa	-	-	-	70.0 39.0 11.0 19.0 16.0 19.0 16.0 17.0 16.0 13.0
(Kreuter et al., 2022).	Pirfenidona en la enfermedad pulmonar intersticial inclasificable: un análisis de subgrupos por micofenolato mofetilo concomitante y/o uso previo de corticosteroides	-	Trastornos gastrointestinales Fatiga Erupción cutánea Mareo Fotosensibilidad Disminución de peso	-	-	58.3 20.0 15.0 13.3 5.0 5.0
(Vancheri et al., 2018).	Nintedanib con pirfenidona adicional en la fibrosis pulmonar idiopática. Resultados del ensayo INJOURNEY	-	-	Diarrea Nauseas Vómitos Fatiga Dolor abdominal	-	37.7 41.5 28.3 18.9 13.2

				Disminución del apetito	11.3
				Disnea	3.8
				Cefalea	13.2
				Cualquier efecto adverso grave	3.8
(Averyanov et al., 2020).	Primera terapia con células madre en dosis altas acumuladas en humanos para la fibrosis pulmonar idiopática con deterioro rápido de la función pulmonar	-	-	-	Fiebre transitoria 25.0 Debilidad 25.0 Dolor de cabeza 20.0 Nauseas 20.0 Tos 20.0

4 DISCUSIÓN

En los estudios realizados por (Flaherty et al., 2019) y otros autores (Crestani et al., 2019; Petnak et al., 2021; Wells et al., 2020) que compararon los fármacos como Nintedanib o Pirfenidona con placebo, los resultados son similares, evidenciando que los mismos son capaces de retardar y enlentecer la disminución de la CVF, y por ende el curso de la enfermedad mejorando la calidad de vida del paciente (**Tabla 1 y 2**). En cuanto al tratamiento de la FPI y las no idiopáticas, (Finnerty et al., 2021)(22) pone a prueba los AF en pacientes que podían o no recibir corticoides en conjunto, demostrando que existe un factor protector sobre la mortalidad. Sin embargo, (Wells et al., 2020) al separar en distintos grupos de EPI sugiere que el efecto de Nintedanib es beneficioso en todos los grupos por igual, lo que podría indicar que estas patologías no difieren significativamente en su patogenia y responden positivamente a este tratamiento. En cuanto a N-acetilcisteína, los autores afirman que esta no aporta beneficios en la terapia combinada con Pirfenidona sobre la CVF, más bien podrían aumentar los efectos adversos principalmente de la piel (Finnerty et al., 2021; Fleetwood et al., 2017; Shi et al., 2020). En pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa que recibían tratamiento inmunomodulador se observó un beneficio significativo sobre la CVF con Nintedanib, teniendo en cuenta que estos pacientes podrían recibir terapia combinada segura y efectiva (Distler et al., 2019).

Según (Vancheri et al., 2018) el tratamiento combinado de Nintedanib con Pirfenidona es mejor que Nintedanib solo, pues combinados redujeron 13,3ml y 40,9ml solo con Nintedanib, aunque con la terapia combinada un porcentaje mayor demostró efectos adversos gastrointestinales.

(Richeldi et al., 2020) evaluó la CVF, que con Nintedanib disminuyó -52,3ml y -102,8ml con placebo durante 24 semanas en pacientes con FPI avanzada, lo que demuestra que

este fármaco es capaz de mejorar la calidad de vida del paciente independientemente de la gravedad de la fibrosis, sabiendo que en estadios avanzados se podría pensar en cuidados paliativos este fármaco demuestra lo contrario. Behr et al (Behr et al., 2021)(25) al administrar diferentes dosis de Pirfenidona reportan una disminución menor de la CVF estadísticamente significativa ($p=0.043$) comparada con el placebo, al igual que (Wu et al., 2021) que además reporta una supervivencia libre de progresión prolongada en estos pacientes. Al contrario de estos autores, (Kreuter et al., 2022) compara la eficacia de la Pirfenidona con el uso previo de corticoides y el uso concomitante con micofenolato mofetilo, encontró que el uso previo de corticoides no influye en la eficacia del AF, sin embargo, la eficacia de este puede disminuir cuando se usa en conjunto con micofenolato mofetilo.

(Distler et al., 2019; Flaherty et al., 2019; Wells et al., 2020), describen los efectos adversos más comunes de Nintedanib, entre ellos destacan los efectos gastrointestinales, principalmente la diarrea, náusea y vómito; además de estos efectos (Distler et al., 2019) por su parte describe efectos a nivel respiratorio como nasofaringitis y Wells; la nasofaringitis, bronquitis y tos (Wells et al., 2020)(21). A diferencia de este fármaco, la Pirfenidona ocasiona fotosensibilidad y erupciones cutáneas en un 5 – 15% (Kreuter et al., 2022) (**Tabla 3**).

(Ali et al., 2020) en su metaanálisis sobre las células estromales mesenquimales derivadas de medio acondicionado, encontraron que estas son capaces de mejorar la fibrosis disminuyendo el depósito de colágeno pulmonar, expresión del colágeno tipo 1, tipo 3, TGF- β 1 e interleucina 6, sin embargo, resaltan que los estudios deben realizarse en animales más grandes para comprobar su eficacia (**Tabla 1**).

(Glassberg et al., 2017) concluye que no existieron efectos adversos durante la infusión de las células madre, aunque el grupo de pacientes es pequeño se observa una disminución únicamente del 3% de la CVF después de 60 semanas de tratamiento; de 9 pacientes fallecieron 2 a causa de las exacerbaciones agudas de la FPI o empeoramiento de la enfermedad. En el estudio de (Averyanov et al., 2020) donde se trasplantaron células madre mesenquimales derivadas de médula ósea en las dosis más altas registradas, se observó un aumento de la función pulmonar sin efectos adversos significativos lo que demuestra seguridad y buena tolerabilidad al tratamiento. (Tzouvelekis et al., 2018) en su estudio sobre las células madre mesenquimales alogénicas en las FPI, resalta la mejora histopatológica en los pacientes sometidos a esta terapia, estas células se pueden extraer del tejido adiposo, médula ósea y cordón umbilical, aunque menciona que hace falta evidencia sobre su seguridad o eficacia en grupos de pacientes más grandes (**Tabla 1**).

5 CONCLUSIONES

Los fármacos AF son eficaces en el uso de las EPI-FP, independientemente de si esta es de tipo idiopática o no idiopática, actuando sobre el tejido fibrótico y por consecuencia retardando la disminución de la CVF enlenteciendo el curso de la enfermedad, los efectos adversos son principalmente gastrointestinales, aunque son prevenibles y manejables. Las células madre demuestran eficacia, aunque no al nivel de los AF, se necesitan estudios con un número mayor de participantes ya que hasta el momento demuestran efectos adversos casi nulos.

REFERENCIAS

- Ali, K. M., Rahim Fattah, F. H., Omar, S. H., Gubari, M. I. M., Yousefifard, M., & Hosseini, M. (2020). Mesenchymal Stromal Cells Derived Conditioned Medium in Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Iranian Medicine*, 23(12), 870–879. <https://doi.org/10.34172/AIM.2020.116>
- Averyanov, A., Koroleva, I., Konoplyannikov, M., Revkova, V., Lesnyak, V., Kalsin, V., Danilevskaya, O., Nikitin, A., Sotnikova, A., Kotova, S., & Baklaushev, V. (2020). First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(1), 6–16. <https://doi.org/10.1002/SCTM.19-0037>
- Bahudhanapati, H., & Kass, D. J. (2017). Unwinding the collagen fibrils: Elucidating the mechanism of pirfenidone and nintedanib in pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 57(1), 10–11. https://doi.org/10.1165/RCMB.2017-0079ED/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
- Behr, J., Prasse, A., Kreuter, M., Johow, J., Rabe, K. F., Bonella, F., Bonnet, R., Grohe, C., Held, M., Wilkens, H., Hammerl, P., Koschel, D., Blaas, S., Wirtz, H., Ficker, J. H., Neumeister, W., Schönfeld, N., Claussen, M., Kneidinger, N., ... Froehling, K. P. (2021). Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(5), 476–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3)
- Copeland, C. R., & Lancaster, L. H. (2021). Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD). *Frontiers in Medicine*, 8, 743977. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.743977>
- Cottin, V., Richeldi, L., Rosas, I., Otaola, M., Song, J. W., Tomassetti, S., Wijsenbeek, M., Schmitz, M., Coeck, C., Stowasser, S., Schlenker-Herceg, R., & Kolb, M. (2021). Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respiratory Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12931-021-01668-1>
- Crestani, B., Huggins, J. T., Kaye, M., Costabel, U., Glaspole, I., Ogura, T., Song, J. W., Stansen, W., Quaresma, M., Stowasser, S., & Kreuter, M. (2019). Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(1), 60–68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4)
- Díaz Chantar, F., Juan, J. M., Gómez Izquierdo, L., Navarro Herrero, S., Serrano Gotarredona, M. P., Rodríguez Portal, J. A., & Díaz Chantar, F. (2017). ORIGINALES ANTI-FIBROTIC TREATMENT IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS; OUR REAL-LIFE EXPERIENCE. *Sumario Rev Esp Patol Torac*, 29(2), 102–106.

Distler, O., Highland, K. B., Gahlemann, M., Azuma, A., Fischer, A., Mayes, M. D., Raghu, G., Sauter, W., Girard, M., Alves, M., Clerisme-Beaty, E., Stowasser, S., Tetzlaff, K., Kuwana, M., & Maher, T. M. (2019). Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *The New England Journal of Medicine*, 380(26), 2518–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1903076>

Finnerty, J. P., Ponnuswamy, A., Dutta, P., Abdelaziz, A., & Kamil, H. (2021). Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12890-021-01783-1/FIGURES/6>

Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., Richeldi, L., Kolb, M., Tetzlaff, K., Stowasser, S., Coeck, C., Clerisme-Beaty, E., Rosenstock, B., Quaresma, M., Haeufel, T., Goeldner, R.-G., Schlenker-Herceg, R., & Brown, K. K. (2019). Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1718–1727. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1908681/SUPPL_FILE/NEJMOA1908681_DATA-SHARING.PDF

Fleetwood, K., McCool, R., Glanville, J., Edwards, S. C., Gsteiger, S., Daigl, M., & Fisher, M. (2017). Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(3b), S5–S16. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2017.23.3-B.S5/ASSET/IMAGES/SMALL/FIG3.GIF>

FLORENZANO V, M., REYES C, F., FLORENZANO V, M., & REYES C, F. (2019). Tratamiento farmacológico en la fibrosis pulmonar idiopática. Drogas modificadoras de enfermedad. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 35(4), 287–292. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482019000400287>

Galli, J. A., Pandya, A., Vega-Olivo, M., Dass, C., Zhao, H., & Criner, G. J. (2017). Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: Tolerability and adverse drug reactions. *Respirology*, 22(6), 1171–1178. <https://doi.org/10.1111/RESP.13024>

Glassberg, M. K., Minkiewicz, J., Toonkel, R. L., Simonet, E. S., Rubio, G. A., DiFede, D., Shafazand, S., Khan, A., Pujol, M. V., LaRussa, V. F., Lancaster, L. H., Rosen, G. D., Fishman, J., Mageto, Y. N., Mendizabal, A., & Hare, J. M. (2017). Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest*, 151(5), 971–981. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2016.10.061>

Heukels, P., Moor, C. C., von der Thüsen, J. H., Wijsenbeek, M. S., & Kool, M. (2019). Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respiratory Medicine*, 147, 79–91. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2018.12.015>

Kolb, M., & Vašáková, M. (2019). The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respiratory Research*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12931-019-1022->

1/FIGURES/1

Kreuter, M., Maher, T. M., Corte, T. J., Molina-Molina, M., Axmann, J., Gilberg, F., Kirchgaessler, K. U., & Cottin, V. (2022). Pirfenidone in Unclassifiable Interstitial Lung Disease: A Subgroup Analysis by Concomitant Mycophenolate Mofetil and/or Previous Corticosteroid Use. *Advances in Therapy*, 39(2), 1081. <https://doi.org/10.1007/S12325-021-02009-W>

Krishna, R., Chapman, K., & Ullah, S. (2022). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>

Molina-Molina, M., Buendia-Roldan, I., Castillo, D., Caro, F., Valenzuela, C., & Selman, M. (2022). Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. *Archivos de Bronconeumología*, 58(5), 418–424. <https://doi.org/10.1016/J.ARBRES.2021.12.006>

Noth, I., Adegunsoye, D., & Kulkarni, T. (2020). Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease Primer. *American Thoracic Society*. https://www.thoracic.org/education-center/ild/pdf/2020_ats_pf-ild_v13_web.pdf

Olson, A., Hartmann, N., Patnaik, P., Wallace, L., Schlenker-Herceg, R., Nasser, M., Richeldi, L., Hoffmann-Vold, A. M., & Cottin, V. (2021). Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Advances in Therapy*, 38(2), 854–867. <https://doi.org/10.1007/S12325-020-01578-6>

Olson, A. L., Gifford, A. H., Inase, N., Fernández Pérez, E. R., & Suda, T. (2018). The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *European Respiratory Review*, 27(150). <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>

Petnak, T., Lertjitbanjong, P., Thongprayoon, C., & Moua, T. (2021). Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, 160(5), 1751–1763. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.049>

Richeldi, L., Kolb, M., Jouneau, S., Wuyts, W. A., Schinzel, B., Stowasser, S., Quaresma, M., & Raghu, G. (2020). Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12890-019-1030-4/TABLES/3>

Richeldi, L., Kreuter, M., Selman, M., Crestani, B., Kirsten, A. M., Wuyts, W. A., Xu, Z., Bernois, K., Stowasser, S., Quaresma, M., & Costabel, U. (2018). Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*, 73(6), 581. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2016-209701>

Shi, H., Yin, D., Bonella, F., Kreuter, M., Oltmanns, U., Li, X., Peng, S., & Wei, L. (2020).

Efficacy, safety, and tolerability of combined pirfenidone and N-acetylcysteine therapy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12890-020-1121-2/TABLES/2>

Spagnolo, P., Distler, O., Ryerson, C. J., Tzouvelekis, A., Lee, J. S., Bonella, F., Bouros, D., Hoffmann-Vold, A. M., Crestani, B., & Matteson, E. L. (2021). Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(2), 143–150. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-217230>

Tzouvelekis, A., Toonkel, R., Karampitsakos, T., Medapalli, K., Ninou, I., Aidinis, V., Bouros, D., & Glassberg, M. K. (2018). Mesenchymal stem cells for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Frontiers in Medicine*, 5(MAY), 142. <https://doi.org/10.3389/FMED.2018.00142/BIBTEX>

Vancheri, C., Kreuter, M., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Valeyre, D., Grutters, J. C., Wiebe, S., Stansen, W., Quaresma, M., Stowasser, S., & Wuyts, W. A. (2018). Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Results of the INJOURNEY trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(3), 356–363. https://doi.org/10.1164/RCCM.201706-1301OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF

Wells, A. U., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Inoue, Y., Devaraj, A., Richeldi, L., Moua, T., Crestani, B., Wuyts, W. A., Stowasser, S., Quaresma, M., Goeldner, R. G., Schlenker-Herceg, R., Kolb, M., Abe, S., Aburto, M., Acosta, O., Andrews, C., Antin-Ozerkis, D., ... Ziora, D. (2020). Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 453–460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9)

Wu, W., Qiu, L., Wu, J., Liu, X., & Zhang, G. (2021). Efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 11(12), e050004. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2021-050004>

Xaubet, A., Ancochea, J., & Molina-Molina, M. (2017). Fibrosis pulmonar idiopática. *Medicina Clínica*, 148(4), 170–175. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2016.11.004>