



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: FIBROSIS PULMONAR
IDIOPÁTICA. EVOLUCIÓN Y NUEVOS
TRATAMIENTOS.**

Autor: Edgar Gómez López

D.N.I.: 02722289-D

Tutor: Amparo Ibáñez Zurriaga

Convocatoria: Junio

RESUMEN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) pertenece al grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID); es de causa desconocida, con mal pronóstico y escasas opciones terapéuticas. Afecta generalmente a varones mayores de 50 años y cursa con disnea de esfuerzo y tos seca. En los últimos años se ha observado un incremento de la prevalencia, probablemente debido a la optimización de los métodos diagnósticos y al aumento de la esperanza de vida. Se caracteriza por una acumulación progresiva de matriz extracelular y un desequilibrio entre mediadores profibróticos y antifibróticos. Se han conseguido identificar dichos mediadores para poder centrarlos como diana terapéutica. Gracias a ello estos últimos años se han logrado desarrollar nuevas moléculas siendo la más importante la pirferidona. Esta molécula ha sido aprobada recientemente por la EMA siendo en la actualidad el tratamiento de elección para pacientes con FPI leve-moderada gracias a los buenos resultados que ha demostrado en los ensayos clínicos presentados.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

La FPI se trata de una enfermedad pulmonar alveolointersticial, en la cual se produce un daño en el epitelio y como consecuencia una acumulación de fibroblastos en los espacios alveolares. Se cree que el desencadenante pueden ser estímulos exógenos en sujetos predispuestos genéticamente induciendo así el daño descrito y su posterior fallo en la correcta reparación. Esto da lugar con una fibrosis progresiva caracterizada por alteraciones radiológicas e histológicas de neumonía intersticial usual (NIU). Comienza con un exceso de producción de colágeno y posterior formación de tejido cicatrizante impidiendo así la correcta función de intercambio gaseoso ya que se reduce el tejido viable para ello.

Dentro de las EPID, la FPI seguida de la sarcoidosis son las dos más frecuentes. En cuanto a las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) la FPI representa en torno al 50-60%¹⁻². (TABLA1)

Hasta el momento sólo se contaba con tratamientos paliativos de los síntomas, pero gracias a los nuevos avances acerca de la etiología de la enfermedad se están obteniendo nuevas moléculas para retrasar el progreso de la misma.

TABLA I
Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

Neumonías intersticiales idiopáticas
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial no específica
Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (bronquiolitis respiratoria/EPID)
Neumonía intersticial descamativa
Neumonía organizada criptogénica
Neumonía intersticial linfocítica
De causa conocida o asociadas
Asociadas a enfermedades del colágeno
Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)
Inducidas por fármacos y radioterapia
Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas)
Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)
Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos
Sarcoidosis
Proteinosis alveolar
Microlitiasis alveolar
Linfangioliomiomatosis
Eosinofilia pulmonares
Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)
Amiloidosis
Otras EPID

OBJETIVOS

El objetivo de dicho trabajo es el de ahondar acerca del conocimiento de la FPI, generalmente desconocida puesto que entra dentro de la categoría de enfermedades raras. Conocer los avances entorno a la enfermedad y hacer una visión futura acerca del tratamiento de la enfermedad en los próximos años.

METODOLOGIA

La metodología principal del trabajo ha sido a través de la revisión bibliográfica. Para ello siempre se ha recurrido a fuentes fiables como son los artículos científicos debidamente documentados así como la información aportada por personal de la farmacia hospitalaria con amplia experiencia y formación acerca de la enfermedad. Todas las fuentes bibliográficas serán detalladas siempre que se haga mención a alguna información aportada por las mismas.

RESULTADOS Y DISCURSION

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad se estima en 4,6-7,4/100.000 habitantes, es por esto que la FPI se incluye dentro del grupo de enfermedades raras huérfanas ya que no llega a los 5 casos por 10.000 habitantes.

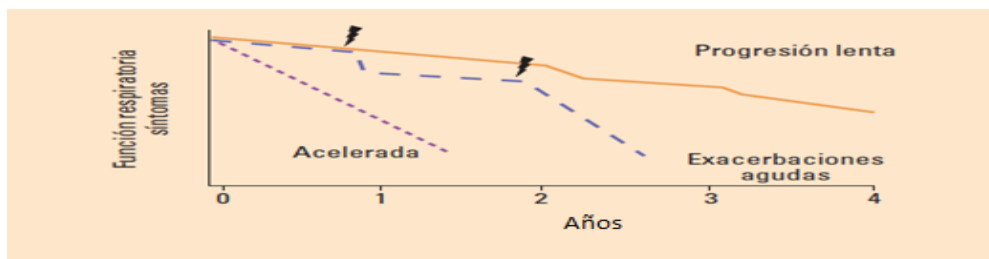
En el caso de España cuenta con una prevalencia de 20 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y de 13 por cada 100.000 en mujeres. En los últimos años ha aumentado su incidencia llegando a un total aproximado de 7.000-12.000 pacientes en todo el territorio español.

Se trata de una enfermedad que afecta mayoritariamente a hombres y aumenta su incidencia exponencialmente con la edad. El número de muertes asociadas a esta enfermedad en los últimos 20 años se ha incrementado de manera significativa siendo la principal causa el envejecimiento de la población y la mejoras en las técnicas diagnósticas ³.

Historia Natural

Cuando se detecta la FPI su evolución es variable e impredecible. Generalmente suele regirse por 3 caminos diferentes como se muestran en la figura número uno. La mayoría presentan una progresión lenta que desemboca en una insuficiencia respiratoria crónica. Por el contrario también se puede presentar de forma brusca en la que su progresión es mucho más acelerada, dando lugar a la muerte a los pocos años. Por último también existe una forma intermedia en la que aparecen periodos de relativa estabilidad con episodios de agudización. En cualquiera de sus diferentes formas de historia natural la media de supervivencia es de 2-5 años ⁴.

Clasificación de las FPI en función de su evolución.



Etiología

Hasta hace pocos años no se conocía la causa de la FPI. En la actualidad tampoco se conoce con exactitud, de hecho lo más aceptado es que se trata de una serie de factores los que al darse a la vez desencadena en la enfermedad. Aun así, estos últimos años ha habido una gran oleada de conocimientos lo cual ha dado lugar a un mejor tratamiento y diagnóstico de la enfermedad.

Actualmente la activación y la apoptosis de las células epiteliales se consideran uno de los eventos iniciales en el desarrollo de la FPI. En el tejido alveolar se diferencian dos tipos de células, los neumocitos tipo I y tipo II. Las tipo II se encargan de sintetizar y secretar surfactante pulmonar, el cual a su vez está formado en un 85% de fosfolípidos y un 15% restante de proteínas. A su vez las células tipo II también son progenitoras de las tipo I, es decir, son las encargadas de la reparación alveolar después de daños celulares epiteliales. Todo este proceso en la FPI no se da con normalidad puesto que tanto los neumocitos tipo I como tipo II mueren y en su lugar se emplazan fibroblastos. Esto da lugar a focos fibróticos los cuales a su vez conllevan a la migración de más fibroblastos constituyendo así un círculo vicioso que se va incrementando con el paso del tiempo.

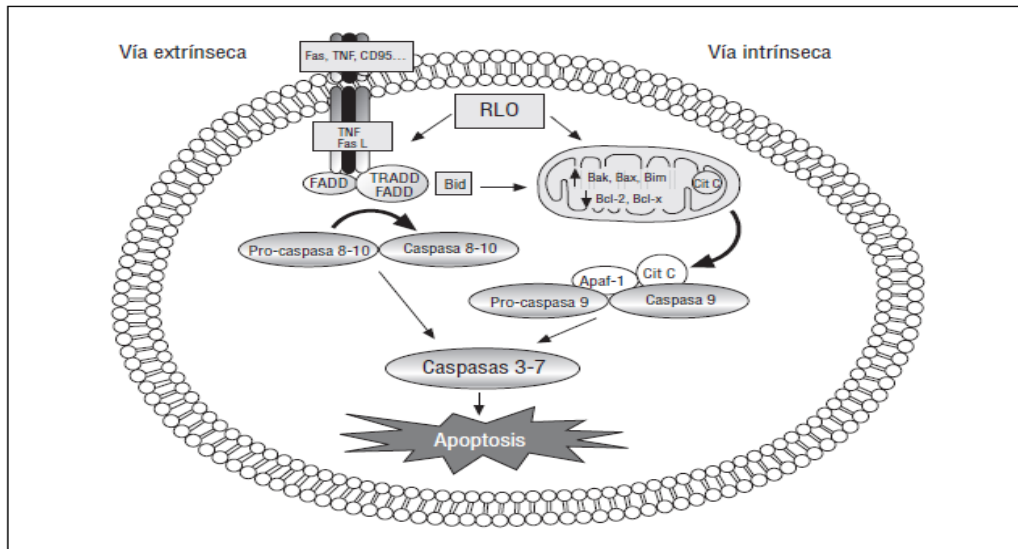
Este proceso fibrótico involucra una complicada red de citoquinas que activan y sirven de mediadores en las interacciones que se dan entre las múltiples células. Las moléculas implicadas en la respuesta inicial incluyen al factor de crecimiento transformante beta (TGF β), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y la interleucina-1 (IL-1).

En el caso del TGF β es especialmente importante pues que entre otras funciones es la de regular la remodelación de los tejidos a través de los factores de transcripción de la familia Smad y de apoptosis a través del ligando Fas.

En este desequilibrio entre moléculas profibróticas y antifibróticas no se conoce cual es agente determinante, se han propuesto diferentes como infecciones víricas, reflujo gastroesofágico, exposición a agentes ambientales o el humo del trabajo. Este

desequilibrio tendría como consecuencia las alteraciones tanto en la proliferación como en la inducción de la apoptosis celular.

La apoptosis celular se puede dar por dos vías, la intrínseca y la extrínseca. En el caso de la FPI predomina la vía extrínseca por encima de la intrínseca.



En la vía extrínseca para activar la vía de las caspasas intervienen diferentes receptores como la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) que incluyen entre otros a Fas y CD95.

Esta apoptosis celular se ve incrementada debido a la inflamación local que se produce. La inflamación local produce citoquinas como el TNF- α o la expresión del ligando Fas aumentando también a su vez la generación de radicales libres del oxígeno (RLO). En el caso de los RLO intervienen tanto en la ruta intrínseca como en la extrínseca⁵.

Como se ha visto, otro de los factores que se encuentran aumentados es TGF- β . Se trata de un factor profibrótico, induciendo la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y además actúa como un factor quimiotáctico para las células inflamatorias, manteniendo así el ambiente inflamatorio.

Como se ha observado una de las características fundamentales de la etiología de la enfermedad es el aumento en la apoptosis de las células alveolares por medio del aumento de los diversos mediadores. Sin embargo a la par de este proceso tiene lugar otro opuesto, ya que la apoptosis de los fibroblastos queda bloqueada.

Para explicar este proceso se ha propuesto que las células mesenquimales que se encuentran en los focos de fibrosis presentan un fenotipo antiapoptótico. No obstante esto aún se encuentra en entredicho puesto que diferentes estudios han dado resultados contradictorios. Algunos estudios han demostrado que los fibroblastos de pacientes con FPI son más resistentes a la inducción de la apoptosis a través de la vía de la Fas-L (anteriormente descrita) en comparación que las de un pulmón sano⁶. Sin embargo otro estudio demostró que no se apreciaban diferencias significativas entre los mediadores de la apoptosis entre los dos tipos de cultivo. Es más, en este caso se observó que estos fibroblastos aislados de pacientes con FPI presentaban mayores tasas de apoptosis espontánea⁷.

Factores de riesgo

Como ya se ha visto en el apartado anterior la influencia genética parece tener gran peso en el desarrollo de la enfermedad. Aparte de esto también existen otros factores como son:

- Factores ambientales: el tabaquismo (más de 20 paquetes al año) presenta una odds ratio de 2,3 (intervalo de confianza del 95%, 1,3 a 3,8). También la exposición al sílice, latón, acero, plomo y polvo de madera derivados de actividades como la ganadería y agricultura así como la construcción también son considerados factores de riesgo⁸⁻⁹.
- Reflujo gastroesofágico: debido a la constante lesión que sufre la mucosa parece ser que es un factor de riesgo para la predisposición y progresión de la enfermedad¹⁰.
- Infecciones víricas: no existe evidencia suficiente para considerar las infecciones por hepatitis C, herpes virus u adenovirus como factores etiológicos de la FPI pero sigue siendo objeto de estudio.

Manifestaciones clínicas

La FPI tiene mayor frecuencia cuando entramos en edades más avanzadas, de hecho se calcula que dos tercios de los casos se dan en edades superiores a los 60 años. Los síntomas más frecuentes son la disnea de esfuerzo y la tos.

La disnea es progresiva, comenzando con disnea de esfuerzo hasta llegar a una disnea en reposo. Esta evolución se suele presentar de manera lenta, por lo que muchos pacientes no acuden al médico hasta meses después del comienzo de la enfermedad.

En el caso de la tos suele ser seca e improductiva. No obstante muchos pacientes se pueden encontrar asintomáticos y su enfermedad se detecta por alteraciones en radiografías de tórax. Esto se ha demostrado mediante estudios retrospectivos, los cuales revelan que los síntomas suelen aparecer entre 6 meses y 2 años antes del diagnóstico¹¹.

Diagnóstico

Generalmente el diagnóstico de una FPI comienza con la sintomatología anteriormente descrita (disnea de esfuerzo y tos) junto con una auscultación respiratoria. La cual se caracteriza por la presencia de estertores crepitantes. Los crepitantes finos inspiratorios bibasales (crackles) orientan al diagnóstico de FPI. Son sonidos que recuerdan al que se produce cuando se despega cuidadosamente un velcro¹². Otra manifestación propia que afecta al 50% de los casos son las acropaquias (dedos en palillos de tambor).

Para catalogar la disnea en el caso de las FPI se suele utilizar la escala del *Medical Research Council* (MRC) (Tabla II).

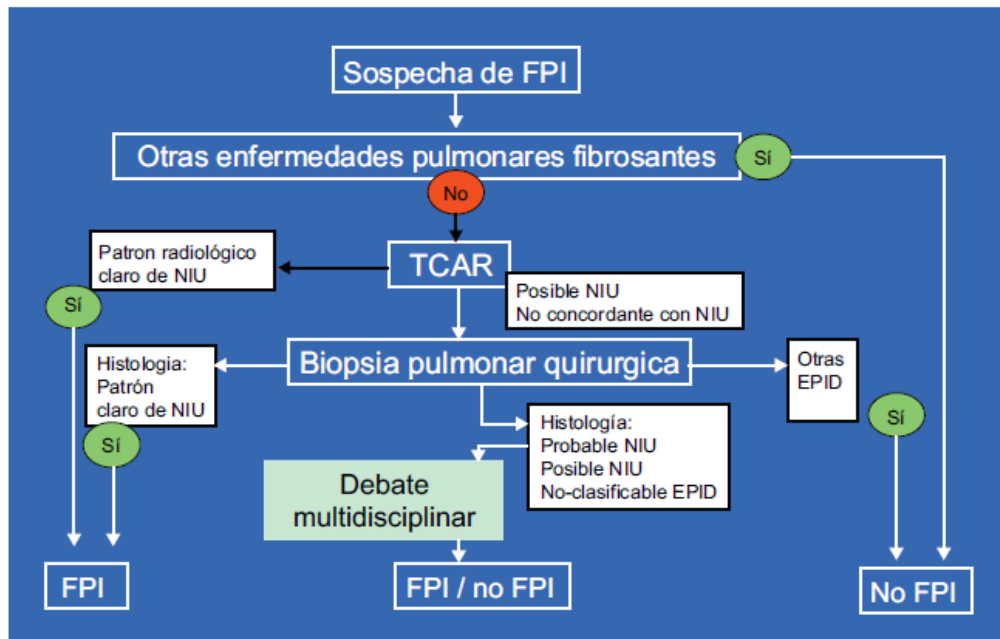
TABLA II
Escala modificada del Medical Research Council (MMRC)

- | |
|---|
| <p>0: disnea sólo ante actividad física muy intensa
1: disnea al andar muy rápido o al subir un cuesta poco pronunciada
2: incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad
3: disnea que obliga a parar antes de los 100 m, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano
4: disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio</p> |
|---|

Cuando se observan estos síntomas da lugar a una sospecha diagnóstica, la cual se debe confirmar con las siguientes pruebas complementarias básicas.

El consenso ATS/ERS sentó las bases para el diagnóstico. El esquema a seguir se muestra a continuación.

A. Xaubet et al / Arch Bronconeumol. 2013;49(8):343-353



Ante la primera sospecha de FPI el primer paso a seguir es descartar la existencia de otras enfermedades pulmonares fibrosantes.

Una vez llegados a este punto la primera prueba diagnóstica a realizar es una tomografía computerizada de alta resolución (TCAR). Generalmente antes se suele realizar una radiografía de tórax, ya que el 90% de los pacientes con FPI presentan también alteraciones radiológicas, no obstante la TCAR es mucho más precisa. En dicho consenso se sentaron las bases para confirmar con certeza una NIU, de deben identificar cuatro hallazgos típicos (FIGURA 3):



Figura 3. El corte de TCAR a nivel de las bases pulmonares muestra un patrón reticular de localización subpleural y la presencia de múltiples quistes de pequeño tamaño que representan áreas de panalización asociada (flechas).

- 1.-La afectación basal debe tener un predominio basal y una localización subpleural.
- 2.- Presencia de reticulación evidente (engrosamiento intersticial a nivel de los septos interlobulares o intralobulares).
- 3.-Existencia de panalización con/sin bronquiectasias/bronquilectasias de tracción.
- 4.-La presencia de vidrio deslustrado debe ser mínima o inexistente.

Además la TCAR permite también valorar la presencia de comorbilidades asociadas que podrían condicionar la evolución de la enfermedad como podría ser un enfisema, hipertensión pulmonar o un cáncer de pulmón.

Otras dos pruebas que sirven para descartar otras EPID y así llevarnos a nuestra confirmación diagnóstica son un lavado broncoalveolar (LBA) y una biopsia transbronquial. En el caso del LBA se utiliza principalmente para descartar la existencia de otras EPID, que presentan un patrón histológico muy marcado como puede ser la neumonitis o neumonía intersticial no específica. En el caso de la FPI suele mostrar neutrofilia discreta con o sin eosinofilia¹³. En el caso de la biopsia se utiliza para descartar otras enfermedades como la sarcoidosis, infecciones o tumores¹⁴.

Si tras estas pruebas aún no está claro el diagnóstico el último escalón para confirmar una FPI es mediante una biopsia pulmonar quirúrgica. El patrón histológico de NIU se confirma al cumplir 4 criterios (FIGURA 4):

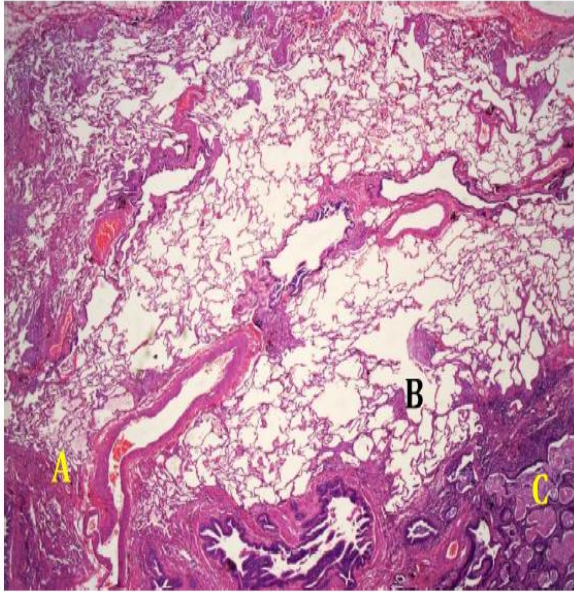


Figura 4. Patrón de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar: fibrosis periférica (A) con focos de actividad fibroblástica en áreas de interfase (B) y focos de micropanal (C).

- Evidencia de fibrosis marcada o distorsión de la arquitectura pulmonar, asociada o no a panalización y con un predominio subpleural y paraseptal.
- Presencia de lesiones parcheadas en las que se combinan áreas fibróticas con zonas de pulmón sano.
- Presencia de focos fibroblásticos en áreas de interfase de fibrosis con parénquima sano.
- Ausencia de hallazgos histopatológicos inconsistentes con NIU, como podría ser la presencia de membranas hialinas.

La presencia de patrón de NIU no se debe interpretar directamente como FPI, para ello se debe completar con los hallazgos de la TCAR. Una vez recopiladas todas las pruebas mediante un debate multidisciplinar se llega o no al diagnóstico definitivo de FPI.

Seguimiento:

Para valorar la evolución de la enfermedad se recurre a la exploración funcional respiratoria. Una de las herramientas más útiles es la espirometría forzada, teniendo especial importancia los valores de capacidad vital forzada (FVC), así como la relación FEV/FVC. Otro valor indicativo es la capacidad de transferencia de monóxido de carbono DLCO y así como la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M).

En función de la gravedad o del estadio de la enfermedad estos controles se realizaran en intervalos determinados de tiempo. Para las formas más leves se realizan cada 6 meses mientras que en los casos más graves cada 3 con el fin de evaluar la oxigenación y la posibilidad de oxigenoterapia domiciliaria¹⁵.

Tratamientos:

Hasta que no se tuvo información sobre la etiología de la enfermedad los tratamientos eran principalmente paliativos para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Una vez conocido la importancia que tienen los procesos fibróticos en la enfermedad se ha podido constituir una diana para lograr una mejoría de la enfermedad. Uno de los tratamientos más utilizados al inicio de la enfermedad fueron los glucocorticoides pero en el año 2003 una revisión Cochrane demostró que no poseían ninguna eficacia para el tratamiento de FPI¹⁶.

Algunos de los tratamientos utilizados hoy en día son:

N-acetilcisteína

La N-acetilcisteína (NAC) actúa aumentando la síntesis de glutatión el cual a su vez es un potente mediador antioxidante. Gracias a esta acción disminuye así la respuesta fibrótica. Un estudio prospectivo multicéntrico en fase III (estudio IFIGENIA)¹⁷ evaluó la eficacia de NAC en dosis de 1.800 mg/día en una cohorte de pacientes con FPI. En dicho estudio se efectuaron dos grupos los cuales recibieron:

- A. NAC + Prednisona + Azatioprina.
- B. Placebo + Prednisona + Azatioprina.

Los pacientes del grupo A después de un año de seguimiento mostraron una tasa menor de deterioro funcional. Pero este estudio fue muy controvertido puesto que el número de pacientes era limitado y el periodo de seguimiento muy corto.

Aun así la combinación de fármacos para el tratamiento siguió siendo la misma hasta que el estudio PANTHER¹⁸ demostró que la triple terapia era contraproducente ya que aumentaban los ingresos hospitalarios y la mortalidad.

Los estudios actuales llegan a la conclusión que la NAC no preserva la FVC en pacientes con FPI que tenían un deterioro leve o moderado de la función pulmonar al inicio del estudio. Se está a la espera de los resultados de un nuevo estudio que enfrenta NAC a placebo por lo que aún no se puede evaluar la eficacia de NAC en monoterapia para la FPI.

Tratamientos no farmacológicos

- Oxigenoterapia domiciliaria: hasta la fecha no existen estudios acerca de la eficacia para la FPI. Se extrapolan los realizados para la EPOC. De ellos se sacan las conclusiones de que es adecuado administrar oxigenoterapia crónica domiciliaria ante la constatación de hipoxemia significativa en reposo o en la PM6M ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$).
- Trasplante pulmonar: es el único tratamiento eficaz en el transcurso de la enfermedad. Se aprecia un incremento de la supervivencia y una importante mejoría funcional. De hecho la tasa de supervivencia a 1, 5 y 10 años es del 74, 45 y 22% respectivamente¹⁹. Aun así estos resultados son peores que los que presentan el resto de trasplantados de pulmón en enfermedades como pueden ser la fibrosis quística o la EPOC, no obstante son mejores en contraposición al resto de tratamientos disponibles. Es por ello que los pacientes con FPI deben evaluarse en una unidad de trasplante pulmonar y llevar a cabo la intervención siempre que no existan contraindicaciones importantes.
- Rehabilitación respiratoria: la revisión de The Cochrane constató que mejoraba la distancia recorrida en la PM6M y en la calidad de vida, no obstante no están comprobados los efectos sobre la supervivencia a largo plazo²⁰. Los últimos estudios plantean que se observa una mejoría mayor cuando la enfermedad es leve, mientras que en el resto de EPID no es influyente el nivel de gravedad de la enfermedad²¹. Por ello, se aconseja incluir a los pacientes con FPI en un programa de rehabilitación respiratoria lo antes posible para obtener a largo plazo mejores resultados.
- Terapia celular: la FPI se caracteriza por una muerte de las células del epitelio alveolar, las cuales son reemplazadas por fibroblastos. Los estudios van encaminados a implantar células alveolares las cuales se encargan de regenerar el epitelio alveolar. Las más estudiadas y empleadas son las células madres mesenquimales ya que pueden diferenciarse en multitud de tipos celulares diferentes. No obstante los resultados son contradictorios puesto que se ha observado que son capaces de adherirse al alvéolo y diferenciarse en células alveolares pero por otro lado también pueden adoptar el fenotipo de fibroblastos²². Por último actualmente está en curso en estudio cuyos resultados esperan ser esperanzadores. Se está llevando a cabo en ratones con fibrosis

pulmonar inducida por bleomicina, en ellos se administran células alveolares tipo II, consiguiendo así revertir el proceso de fibrogénesis. Aún se está a la espera de los resultados definitivos²³.

Nintedanib

Es un potente inhibidor de la tirosin-cinasa que actúa sobre los receptores de factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), plaquetario (PDGF) y fibroblástico (FGF). Los resultados del ensayo del ensayo clínico en fase II llamado TOMORROW han revelado que la administración de nintedanib en dosis de 150mg cada 12 horas conlleva una tendencia positiva en la reducción de la pérdida de la FVC y de las exacerbaciones de la enfermedad logrando una mejoría en la calidad de vida²⁴. Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos de fase III (INPULSIS) los cuales demuestran que la administración de nintedanib por vía oral en dosis de 150 mg dos veces al día reduce frente a placebo significativamente el descenso de la FVC. De esta manera se logra un enlentecimiento en la progresión de FPI leve-moderada.

Cuidados paliativos

En este tipo de enfermedad que a día de hoy no tienen cura son especialmente importantes para mejorar en la mayor medida posible la calidad de vida de los pacientes. Uno de los síntomas más frecuentes es la tos y la disnea, se ha observado que la administración de codeína y otros opiáceos junto con glucocorticoides a dosis bajas (prednisona 5-10mg/día) son eficaces frente a la tos. Dosis bajas de morfina también han demostrado eficacia para el tratamiento de dichos síntomas logrando una mejor calidad de vida de los pacientes con la enfermedad en estadios avanzados²⁵.

Otro ensayo clínico ha demostrado que la talidomida mejora la tos y la calidad de vida respiratoria²⁶.

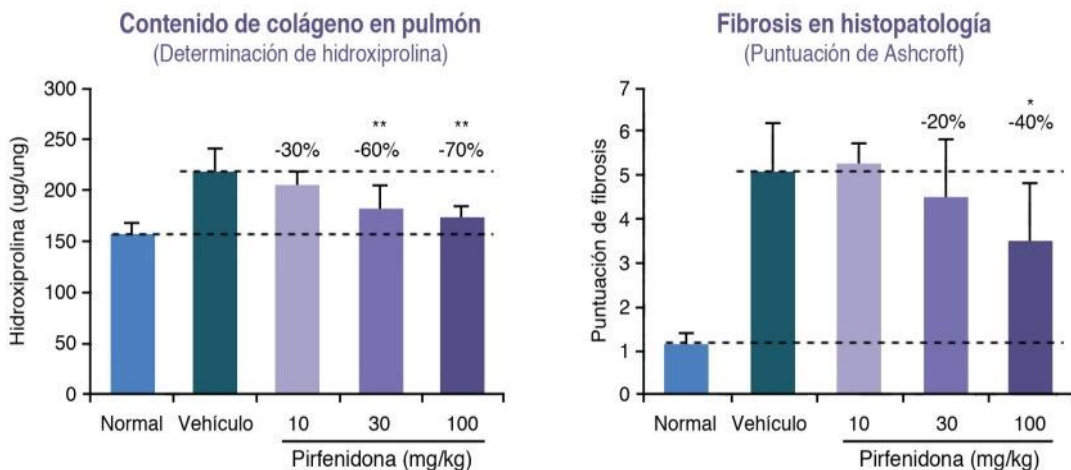
Pirfenidona

Mecanismo de acción:

La pirfenidona se trata de un agente antiinflamatorio y antifibrótico. Su mecanismo concreto de acción se desconoce puesto que desarrolla múltiples acciones a nivel celular y tisular. Como resultado final la pirfenidona reduce la acumulación de células y proinflamatorias así como la acumulación de matriz extracelular en respuesta a diversos factores de crecimiento.

Inhibe la proliferación de fibroblastos inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos y por la producción de colágeno inducida por TGF- β_1 a partir de fibroblastos, además en un modelo de hámster la pirfenidona redujo la expresión del gen del colágeno.

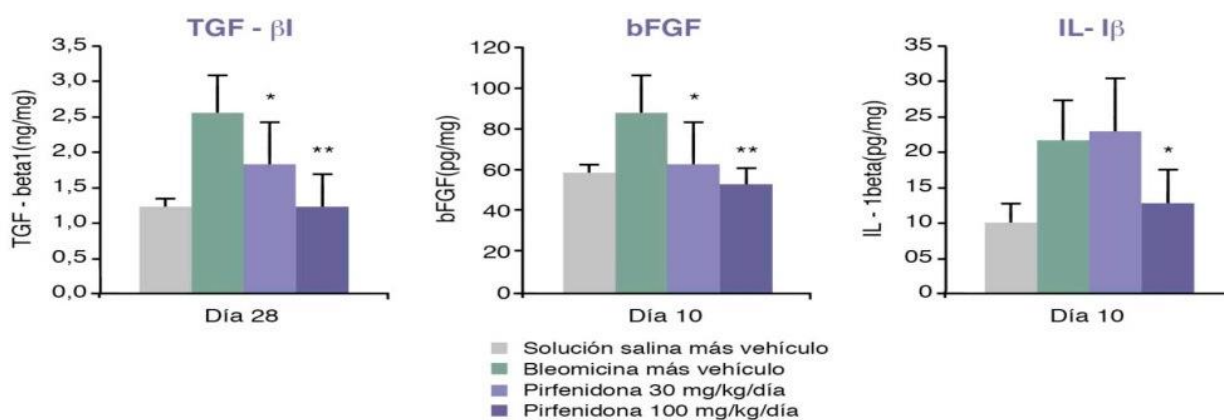
En los pulmones ejerce diferentes efectos demostrados sobre modelos de hámster tratados con bleomicina. Reduce in vivo la actividad de prolil hidroxilasa, enzima encargada de hidroxilar las prolinas del colágeno, aunque no tiene efecto in vitro. También disminuye los niveles de la molécula de adhesión intercelular-1 en los fibroblastos. Se observó que también reducía los niveles de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y en los macrófagos suprimió la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁷.



*p<0,05, **p<0,01 (grupo pirfenidona vs vehiculo según el test de comparación múltiple de Dunnett)

En otro estudio en el que se utilizó la misma técnica que en el anterior la pirfenidona aumentó el contenido pulmonar de interferón- β y redujo los niveles de proteína

quimiotáctica-1 de monocitos, de TGF- β 1, de factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y de las interleucinas 1 β (IL-1 β), 6 (IL-6), 12p40 (IL-12p40) y 18 (IL-18)²⁸.



Por último en cultivos celulares humanos, la pirfenidona inhibe la activación y la proliferación de las células T y tiene un efecto antirradicales, eliminando los radicales hidroxilo.

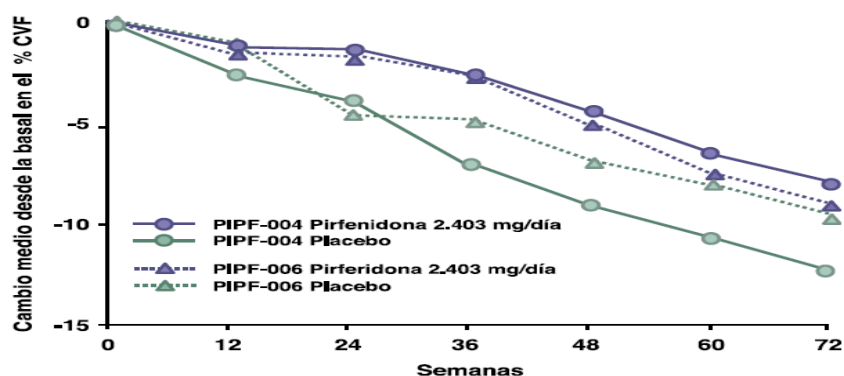
Por todo ello podemos resumir que la pirfenidona suprime o reduce la proliferación de fibroblastos, la biosíntesis aumentada de colágeno, la acumulación de matriz extracelular estimulada por el factor TGF- β , y la producción de citoquinas profibróticas y factores de crecimiento (TGF- β , TGF- α y diversas IL, siendo la IL-1 la más importante).

Una vez constatado el efecto de la pirfenidona con estudios in vitro se pasó a la realización de estudios in vivo. La eficacia clínica de la pirfenidona se demostró mediante dos ensayos clínicos de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo en pacientes con FPI. Estos dos estudios se realizaron en EE.UU., UE y Australia, y se llamaron Estudio 004 (CAPACITY 2) y Estudio 006 (CAPACITY 1). Los criterios de inclusión para estos dos estudios fueron: pacientes de 40 a 80 años y con un diagnóstico clínico seguro, evaluado tanto de manera radiológica como anatomopatológica de FPI.

En el estudio 004, los 435 pacientes incluidos recibieron por vía oral 2403 mg/día o 1197 mg/día de pirfenidona, o placebo, mientras que los 344 del 006 recibieron solo la dosis de 2043 mg/día de pirfenidona o el placebo. Como variable primaria de eficacia se empleó en ambos estudios la variación absoluta registrada en la capacidad vital forzada

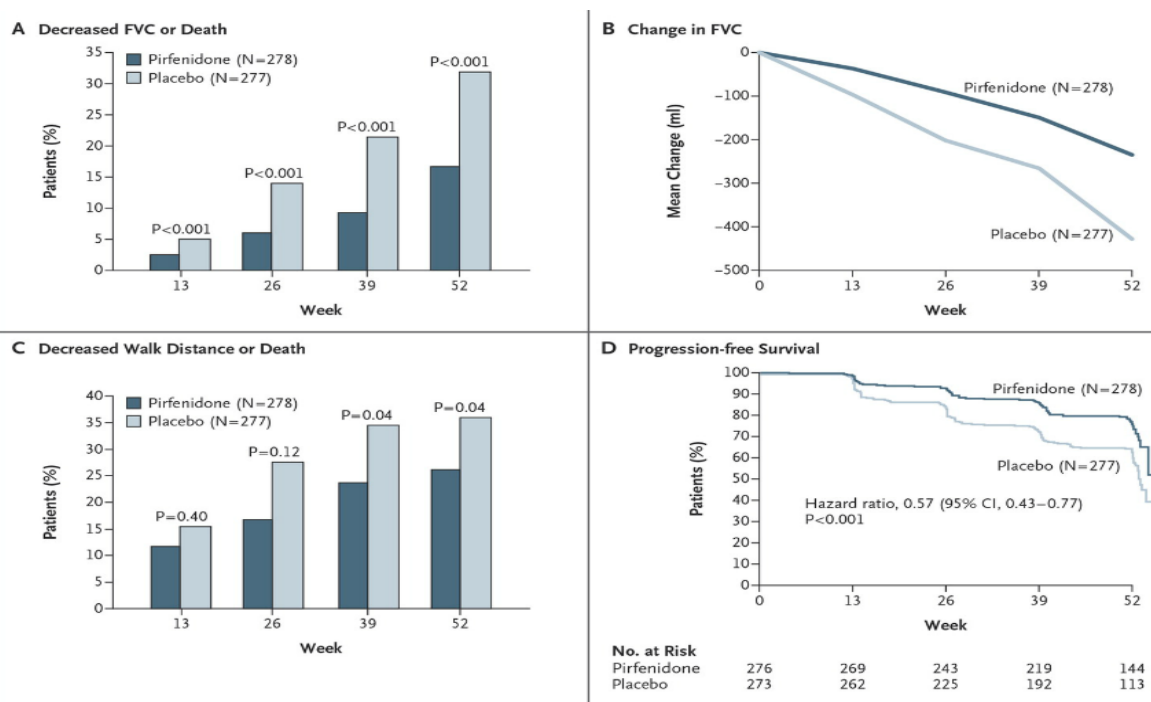
(CVF) desde el inicio hasta la semana 72, y como principal variable secundaria se determinó la variación de la distancia caminada en 6 minutos (6MWT).

Considerando conjuntamente los datos correspondientes a la dosis de 2403 mg de pirfenidona y de placebo de ambos estudios (004 y 006), la variación media de la CVF fue de -8,5% vs. -11,0%, una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,0052$) de 3,5%. Asimismo, se apreció con la pirfenidona una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte del 24% (HR= 0,76; IC95% 0,57 a 0,96; $p= 0,025$), correspondiente a unas tasas de progresión de la enfermedad y de muerte del 28,9% vs. 35,4%. En este sentido, los porcentajes de pacientes que experimentaron una reducción de al menos un 10% en la CVF fue del 17,3% vs. 23,2%, mientras que los de aquellos que mostraron una reducción de al menos un 15% en sus valores iniciales de la prueba 6MWT fueron del 5,6% vs. 5,2%, en tanto que la muerte antes de mostrar progresión de la enfermedad sucedió en el 6,1% vs. 7,0%²⁹.



En el año 2014 se llevó a cabo otro estudio llamado ASCEND (King, 2014), constaba de 555 pacientes, que recibieron 2403mg/día de pirfenidona o placebo por vía oral, durante 52 semanas. Los resultados mostraron que el porcentaje de pacientes que había experimentado una reducción de al menos un 10% en la CVF o habían muerto era del 16,5% con pirfenidona vs. 31,8% con placebo (lo que supone una reducción del 47,9%). Asimismo, la proporción de pacientes que no experimentaron una reducción en la CVF fue del 22,7% vs. 9,7% (que supone una mejora del 132,5%; $p< 0,001$). En cuanto a la variación de la prueba 6MWT, el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 50 metros o murieron durante el estudio fue del 25,9% vs 35,7% (que implica una reducción del 27,5%; $p= 0,036$). La reducción del riesgo de progresión (definida como una reducción de al menos un 10% en la CVF o de al menos 50 m en la 6MWT o el fallecimiento del paciente) fue del 43% (HR= 0,57; IC95% 0,43 a 0,77;

$p < 0,001$) y la mortalidad por cualquier causa fue del 4,0% vs. 7,2%, lo que supone una reducción no significativa del 45% (HR= 0,55; IC95% 0,26 a 1,15; $p = 0,10$) y la mortalidad asociada específicamente a la fibrosis pulmonar fue del 1,1% vs. 2,5%, con una diferencia tampoco significativa del 56% (HR= 0,44; IC95% 0,11 a 1,72; $p = 0,23$).



Sin embargo, al combinar los datos correspondientes a la dosis de 2403 mg/día de pirfenidona procedentes de los estudios CAPACITY con los del ASCEND, las diferencias con el placebo adquirieron significación estadística: mortalidad por cualquier causa del 3,5% vs. 6,7%, con una reducción significativa del 48% (HR= 0,52; IC95% 0,31 a 0,87; $p < 0,01$) y mortalidad asociada a la fibrosis pulmonar del 1,1% vs. 3,5%, con una diferencia significativa del 68% (HR= 0,32; IC95% 0,14 a 0,76; $p = 0,006$).

Desde el punto de vista de la seguridad, la pirfenidona ha mostrado un perfil aceptable de efectos adversos, con preponderancia de eventos gastrointestinales y cutáneos, requiriéndose la suspensión del tratamiento en el 15% con la dosis de 2403 mg de pirfenidona vs. 9-11% con placebo. Los eventos adversos más comúnmente reportados con esa dosis fueron náusea (36% vs 17% con placebo en los estudios CAPACITY, y 36% vs. 13% en el ASCENT), exantema (32/12%; 28/9%), dispepsia (19/7%; 18/6%), vértigo (18/10%; 18/13%), vómitos (14/4%; 13/9%), anorexia (11/4%; 16/7%),

fotosensibilidad (12/2%), fatiga (21/17%), reducción de peso (13/8%), reflujo gastroesofágico (12/7%) e insomnio (11/7%), entre otros³⁰.

CONCLUSIONES

Con los avances que está haciendo la ciencia estos últimos años se logra conocer más acerca de las enfermedades, gracias a ellos somos capaces de encontrar unos tratamientos mucho más eficaces para mejorar la calidad de vida de los pacientes llegando incluso a su completa curación. Poco a poco se empiezan a desarrollar tratamientos para enfermedades que hasta el momento se pensaban crónicas y simplemente se trataban con medios paliativos. La pirfenidona presenta muy buenos resultados pero sólo es un comienzo hacia un largo camino.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases. [Spanish]. Arch Bronconeumol. 2003;39(12):580-600.
- 2.-Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2006;174(7):810-6.
- 3.-Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. Thorax. 1996;51(7):711-6.
- 4.-Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Resp Crit Care Med. 2011;183(6):788-824.
- 5.- Wang X, Martindale JL, Liu Y, Holbrook NJ. The cellular response to oxidative stress: influences of mitogen-activated protein kinase signalling pathways on cell survival. Biochem J. 1998;333:291-300.
6. Moodley YP, Caterina P, Scaffidi AK, Misso NL, Papadimitriou JM, McAnulty RJ, et al. Comparison of the morphological and biochemical changes in normal human lung fibroblasts and fibroblasts derived from lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis during FasL-induced apoptosis. J Pathol. 2004; 202:486-95.
7. Ramos C, Montano M, García-Álvarez J, Ruiz V, Uhal BD, Selman M, et al. Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001;24:591-8.
8. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational risks for idiopathic pulmonary fibrosis mortality in the United States. Int J Occup Environ Health. 2008;14:117-23.
9. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? Proc Am Thorac Soc. 2006;3:293-8.
10. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1390-4.
- 11.-Kim DS, Collard HR, King TE, Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(4):285-92.

12. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:343-53.
13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidencebased guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
14. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:407-23.
15. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidencebased guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
16. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco I. Corticosteroids for idiopathic pulmonaryfibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD002880.
17. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229-42.
18. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martínez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968-77.
19. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Surg*. 2011;146:1204-9.
20. Holland AE, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006322.
21. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkmp S, Schönheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of in-patient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2012 (Epub ahead of print).
22. McNulty K, Janes SM. Stem cells and pulmonary fibrosis: Cause or cure? *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9:164-71.
23. Serrano-Mollar A, Nacher M, Gay-Jordi G, Closa D, Xaubet A, Bulbena O. Intratracheal transplantation of alveolar type II cells reverses bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1261-8.
24. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-87.
25. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med*. 2005;19:128-30.
26. Horton MR, Santoprieto V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liw MC, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:398-406.
27. Di Sario A, et al. 2002. Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol*. 37(5):584-591.
28. Oku H, et al. 2008. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 590(1-3):400-408.
29. Noble PW et al. 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 377(9779):1760-69.
30. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22): 2083-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.