

Revisión

Futuro del tratamiento farmacológico en fibrosis pulmonar idiopática

Maria Molina-Molina

Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar (UFIP), Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, CIBERES, Hospitalet de Llobregat, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2019

Aceptado el 3 de mayo de 2019

On-line el 25 de junio de 2019

Palabras clave:

Fibrosis pulmonar

Antifibrótico

Fibrosis pulmonar idiopática

R E S U M E N

La aproximación terapéutica en fibrosis pulmonar idiopática ha cambiado sustancialmente en los últimos 5 años. Las guías nacionales e internacionales para el tratamiento farmacológico recomiendan el uso de 2 fármacos antifibróticos, nintedanib y pirfenidona, con un nivel elevado de evidencia científica a favor del beneficio de ambos fármacos, no solo porque enlentecen la progresión de la enfermedad sino también porque reducen el riesgo de muerte anual. Actualmente, dentro del manejo terapéutico de estos pacientes, se pone en valor tanto el uso de fármacos que actúan sobre mecanismos patogénicos de la enfermedad como el efecto positivo de mejorar la calidad de vida mediante un apoyo integral multidisciplinar que incluye nutrición, actividad física, educación, apoyo emocional y paliación de síntomas. Todo ello buscando que el paciente esté lo mejor posible el mayor tiempo posible desde el diagnóstico. Pero el objetivo de las nuevas terapias antifibróticas combinadas que en estos momentos se evalúan en ensayos clínicos persigue aumentar el beneficio terapéutico o parar completamente la progresión de la enfermedad mediante el potencial efecto sinérgico antifibrótico, al actuar sobre diferentes vías patogénicas a la vez. Finalmente, se investiga qué marcadores podrían ser útiles para identificar pacientes que se puedan beneficiar más de unos fármacos antifibróticos u otros, lo que permitiría optimizar recursos e iniciar los primeros pasos hacia una medicina de precisión en fibrosis pulmonar. A continuación, se revisan los principales puntos de mejora en el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática futuribles a corto, medio y largo plazo.

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The Future of Pharmacological Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

A B S T R A C T

The therapeutic approach in idiopathic pulmonary fibrosis has changed substantially over the past 5 years. National and international guidelines for the pharmacological treatment of IPF recommend 2 antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone. The use of both these drugs is supported by high-level evidence, with benefits including not only slower disease progression but also a reduction in the annual risk of death. Currently, the therapeutic management of these patients prioritizes both the use of drugs that act on the pathogenic mechanisms of the disease, and the positive effect of improving quality of life with integrated multidisciplinary support, including nutrition, physical activity, education, emotional support, and palliation of symptoms. The overall aim is to ensure that the patient remains as well as possible for as long as possible after diagnosis. However, the goal of the new antifibrotic combinations that are currently under evaluation in clinical trials is to use the potential antifibrotic synergy to enhance the therapeutic benefit or completely halt disease progression, by acting simultaneously on different pathogenic pathways. Another line of investigation involves markers that might be useful for identifying patients who may benefit more from certain antifibrotics than from others, which would make it possible to optimize resources and take the first steps toward precision medicine in pulmonary fibrosis. Below, we review the main potential areas for improvement in the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in the short, medium, and long term.

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Pulmonary fibrosis

Antifibrotic

Idiopathic pulmonary fibrosis

 Correo electrónico: mariamolinamolina@hotmail.com
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.05.008>

0300-2896/© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

Los pacientes que actualmente se diagnostican de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) cuentan con 2 opciones farmacológicas que modifican el curso natural de la enfermedad: pirfenidona y nintedanib¹⁻⁹. Ambas enlentecen la caída de la capacidad vital forzada (CVF) y reducen el riesgo de muerte al año, lo que representa un gran avance¹⁻⁹. Sin embargo, el siguiente paso sería parar por completo la progresión de la enfermedad y lograr que la FPI no sea sinónimo de enfermedad mortal^{10,11}. De forma similar al escenario de hace décadas para enfermedades neoproliferativas hematológicas como leucemia o linfoma, o infecciosas como HIV, con diferentes vías patogénicas implicadas, tal como pasa en la FPI, solo la combinación de fármacos sinérgicos que actúen sobre los diferentes mecanismos permitirá controlar totalmente la enfermedad^{11,12}. Tanto pirfenidona como nintedanib son fármacos pleitrópicos que inhiben diferentes componentes profibróticos³⁻⁹. Para ambos fármacos se ha aprendido a optimizar la adherencia y reducir los efectos secundarios, especialmente con un tratamiento multidisciplinar del paciente en la mayoría de los centros expertos, que fomenta su empoderamiento y mejora el control nutricional, emocional y la promoción de la actividad física¹³. Otros fármacos antifibróticos han demostrado su efecto experimental como inhibidor de fibrosis pulmonar y actualmente su potencial beneficio en pacientes está siendo evaluado mediante ensayos clínicos (tabla 1, fig. 1). Además, no todos los pacientes con FPI se comportan igual clínicamente ni tienen características biológicas idénticas, por lo que el efecto de los fármacos puede ser variable en función de las vías patogénicas predominantes en cada caso^{11,12}. Reconocer a aquellos pacientes con mejor respuesta terapéutica a unos fármacos u otros permitirá optimizar el tratamiento y mejorar su efectividad¹².

Por último, el tratamiento reparativo o curativo en fibrosis pulmonar es una asignatura pendiente a largo plazo, aunque existen ya resultados experimentales prometedores sobre regeneración tisular en pulmón lesionado¹⁴⁻¹⁶ (fig. 2).

Tabla 1

Nuevos fármacos antifibróticos en ensayo clínico en función de la diana terapéutica y mecanismo profibrótico sobre el que actúa

Fármaco	Acción	Vía antifibrótica en la que actúa
PRM-151 PBI-4050 VAY736 IWOO1	Proteína recombinante pentraxina-2 Análogo sintético agonista-antagonista de receptores GPR40 y GPR84 Ac. monoclonal IgG1 humano sobre el receptor de células B de la familia TNF Tolerancia inmunológica al colágeno-V (preservación membrana basal)	Reducción del daño tisular y lesión epitelio alveolar (fomenta reparación)
Pamrevlumab GLPG-1690 BG00011 Azitromicina TD139 KD025 ND-L02-s0201 BI1015550 CC-90001	Ac. anti-CTGF Inhibidor selectivo de autotaxina Ac. anti- α v β 6 (reduce efectos TGF- β 1) Inhibición de formación de miofibroblastos Inhibidor selectivo de galectina-3 Inhibidor de cinasa doble anti-ROCK2 siARN de HSP47 nanoencapsulado Inhibidor de fosfodiesterasa Inhibidor del factor nuclear JNK	Inhibición de la formación incontrolada de matriz extracelular y transformación miofibroblástica
Danazol Ompalisib Dasatinib+Quercetin	Inhibe la reducción de la longitud telomérica Inhibidor del axis PI3K/mTOR Senolíticos	Reducción de la senescencia celular

FÁRMACOS ANTIFIBRÓTICOS ACTUALMENTE EN PACIENTES FPI

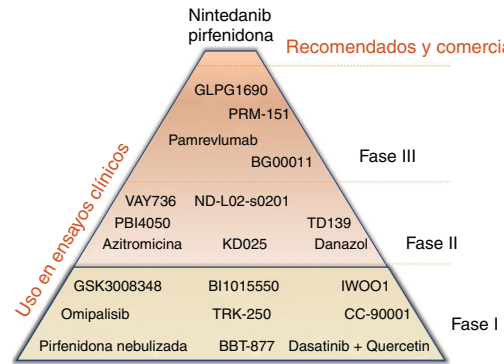


Figura 1. Fármacos antifibróticos actualmente en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Optimización del tratamiento actual en fibrosis pulmonar idiopática

El tratamiento del paciente con FPI no debería limitarse solo a prescribir nintedanib o pirfenidona¹³. La adherencia y mantenimiento farmacológico depende de varios factores, incluyendo el grado de información y educación que el paciente recibe sobre la enfermedad, los potenciales efectos de los fármacos y cómo prevenir-tratar precozmente los posibles efectos secundarios¹³. Antes de iniciar el tratamiento se debe valorar el estadio de la enfermedad, los factores pronósticos y las comorbilidades del paciente, así como la situación clínica y familiar^{1,2}. El abanico terapéutico resulta de una aproximación holística o integral que incluye tratamiento sintomático, tratamiento farmacológico antifibrótico, evitar factores que puedan agravar la enfermedad (sobre todo infecciones víricas y reflujo gastroesofágico), manejo de comorbilidades (enfisema-obstrucción de vía aérea, hipertensión pulmonar), ejercicio de fisioterapia-rehabilitación para mantener calidad de vida y autonomía, cuidado emocional y psicológico, oxigenoterapia cuando se requiera y tener siempre presente el trasplante pulmonar en los casos que cumplan los criterios¹³. Por último, en la fase avanzada o final de la enfermedad, tratamiento paliativo en coordinación con los servicios de atención a domicilio^{1,2}. Idealmente, en el tratamiento de la FPI interviene un equipo multidisciplinar que engloba neumólogos, farmacéuticos, enfermería especializada, fisioterapia-rehabilitación y apoyo psicológico, con el objetivo de cubrir las necesidades prioritarias^{1,2}.

Pirfenidona es un fármaco que reduce el factor transformador de crecimiento β (TGF- β 1) y el factor de crecimiento plaquetario (PDGF)^{1,3,4}. Su eficacia ha sido evaluada en pacientes con FPI leve-moderada (CVF \geq 50%, DL_{CO} \geq 30-35%) mediante ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (CAPACITY-1, CAPACITY-2, ASCEND, SP2, SP3)^{1,3,4}, y también su seguridad a largo plazo (ensayo clínico PASSPORT). Los efectos beneficiosos de este fármaco, entre los que destacan un menor deterioro de la CVF y una reducción significativa del riesgo relativo de muerte al año del 48%⁴, son independientes de la CVF al inicio⁵. La dosis recomendada es de 2.403 mg/día, dividida en 3 tomas, durante las comidas, que se alcanza de forma incremental en unas 3 semanas tras comprobar analíticamente la tolerancia hepática^{1,3,4}. Los efectos adversos más relevantes son gastrointestinales (náuseas, dispepsia y pérdida de peso) seguido de rash, fotosensibilidad y, en menor proporción, alteraciones hepáticas^{3,4}. La mayoría de estos efectos pueden ser prevenibles, en caso de presentarse suelen ser manejables y aparecen más a menudo en los primeros 6 meses^{3,4}. Actualmente se está ensayando (fase I) una nueva formulación nebulizada de

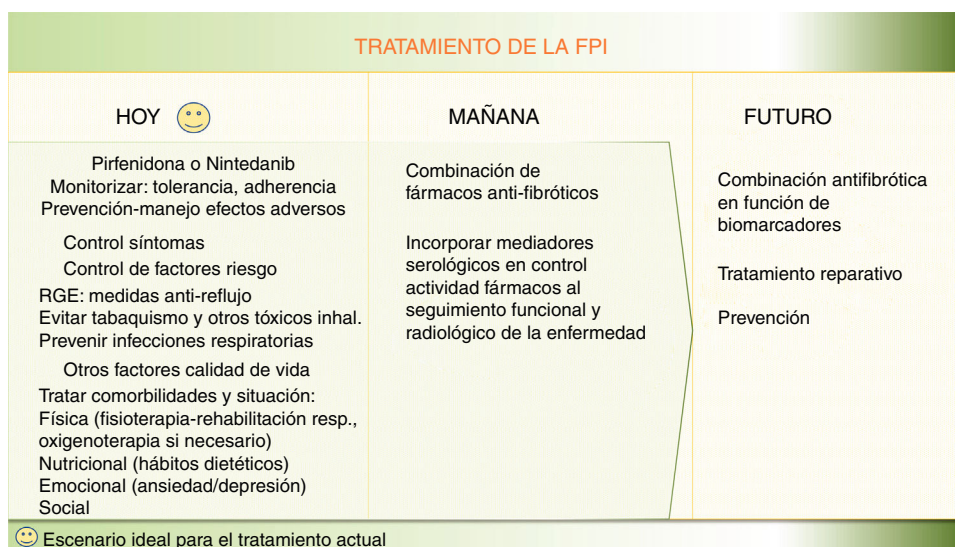


Figura 2. Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

pirfenidona (100 mg) que pretende reducir los efectos secundarios al conseguir una mayor concentración sistémica del fármaco (fig. 1).

Nintedanib es un inhibidor triple de los receptores tirosina cinasa que presenta actividad anti-PDGFR, antifactor de crecimiento de los fibroblastos (FGF y antifactor de crecimiento vascular endotelial)⁶⁻⁸. Ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo avalan la utilidad clínica del fármaco en FPI leve-moderada (TOMORROW, INPULSIS-1 e INPULSIS-2)^{6,7}. Nintedanib, a dosis de 150 mg/12 h, inhibe el deterioro de la CVF, alarga el tiempo hasta la primera agudización grave y reduce el riesgo de muerte a un año⁶⁻⁸. Su efecto beneficioso es independiente de la existencia o no de enfisema y del valor de CVF al inicio⁹. La aparición de diarrea es frecuente (50-60%), pero suele ser leve o moderada y controlable con dieta astringente, probióticos, ultralevura y en, ocasiones, loperamida o codeína⁶⁻⁸. Otros efectos adversos menos frecuentes son pérdida de peso y alteraciones en la función hepática^{6,7}. Nintedanib está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas al cacahuete o a la soja^{6,7}. El uso de los anticoagulantes orales más comunes, como sintrom o warfarina, no ha sido testado en los ensayos clínicos y podría incrementar el riesgo de hemorragia¹⁷. En casos que requieran anticoagulación, se aconseja valorar el uso de heparinas o anticoagulantes orales de nueva generación¹⁷. La seguridad a largo plazo ha sido testada en ensayo clínico (INPULSIS-ON).

No existen estudios que evalúen el efecto de estos fármacos en función de las vías patogénicas profibróticas predominantes y, por lo tanto, del fenotipo del paciente. Sin embargo, actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico (INMARK) para evaluar el efecto biológico de nintedanib en pacientes con FPI leve (CVF > 80%) e identificar el tipo de paciente que más se beneficia de este tratamiento¹⁸. Por otro lado, un reciente estudio *post hoc* de los ensayos clínicos CAPACITY-1, 2 e INPULSIS demuestra que pirfenidona tiene el mismo beneficio clínico en pacientes con y sin acortamiento telomérico¹⁹, aunque la progresión rápida de la enfermedad sea más frecuente en pacientes con acortamiento severo.

Tratamiento antifibrótico en combinación: parar progresión

El uso de diferentes líneas de tratamiento simultáneamente podría actuar de forma sinérgica y generar un mayor beneficio clínico que la monoterapia, dada la complejidad de los mecanismos patogénicos que intervienen¹⁰⁻¹². El avance del conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad ha hecho posible identificar dianas

terapéuticas sobre las que actuar para frenar la progresión (factores de crecimiento y células implicadas) e incluso pararla al intentar modificar la respuesta reparativa alterada (fenómenos comunes al envejecimiento acelerado)¹⁴. La opción de combinar más de un fármaco antifibrótico es posible a través de ensayos clínicos que actualmente están en marcha (fig. 1).

Hasta la fecha se han finalizado escasos ensayos clínicos que combinan 2 fármacos. Al añadir el antioxidante N-acetilcisteína a la pirfenidona, se ha observado un incremento de los efectos adversos digestivos, sin aumentar el beneficio terapéutico²⁰. El uso combinado de nintedanib con sildenafil en pacientes con FPI severa (DLCO < 35%) tampoco ha objetivado mayor beneficio²¹. Este ensayo clínico (INSTAGE) tuvo como objetivo primario evaluar el efecto sobre la calidad de vida²¹ y, aunque resultó negativo, se está analizando el efecto de ambos fármacos sobre otras variables, especialmente en el subgrupo de pacientes con mayor afectación cardíaca derecha. El estudio permitió reconocer que el tratamiento con nintedanib en FPI grave conseguía valores de caída de CVF (mL) similares a los casos leves-moderados incluidos en INPULSIS²¹. Recientemente se ha finalizado el ensayo clínico que combina pirfenidona y nintedanib en FPI grave con hipertensión pulmonar, pero está pendiente la presentación de resultados²². Por otro lado, 2 ensayos clínicos fase II que combinan pirfenidona y nintedanib han demostrado que el tratamiento es seguro y no aumenta el porcentaje de efectos adversos graves^{23,24}. Además, al añadir nintedanib a la pirfenidona (estudio INJOURNEY) hubo un incremento no significativo de la CVF a las 8 semanas de tratamiento²³.

Por otro lado, existen otros ensayos clínicos con nuevos antifibróticos que evalúan; 1) la seguridad farmacológica (ensayos fase I y fase II) y 2) el beneficio en FPI con su administración en monoterapia o en combinación de estos con pirfenidona o nintedanib (ensayos fase II y fase III) (tabla 1, fig. 1; <https://clinicaltrials.gov>). Pamrevlumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento de tejido conectivo (anti-CTGF), que fue bien tolerado en ensayo clínico fase II (PRAISE). Testado a dosis de 30 mg/kg y administrado cada 3 semanas, los resultados demostraron que en monoterapia o asociado a nintedanib o pirfenidona es un fármaco seguro que reduce no significativamente la caída de CVF y el deterioro de la calidad de vida (USCD-SOBQ)²⁵.

GLPG1690 es un nuevo compuesto oral, inhibidor selectivo de la autotaxina, que reduce la migración celular y la producción de tenascina-C y colágeno²⁶. El axis autotaxina-fosfatasa lisofosfatídica fosfato se encuentra incrementado en FPI y GLPG1690

inhibe pleiotrópicamente la fibrosis pulmonar *in vivo* e *in vitro*. Los resultados del ensayo clínico fase II FLORA mostraron que GLPG1690 (600 mg/día) es seguro y además permite hacer un seguimiento del efecto biológico al reducir las concentraciones séricas de axis autotaxina-fosfatasa lisofosfatídica fosfato²⁶. Actualmente GLPG1690 está siendo evaluado en combinación con nintedanib o pirfenidona, en el ensayo clínico fase III ISABELA.

BG-00011 (STX-100) es un anticuerpo monoclonal específico anti- $\alpha\text{v}\beta_6$, que bloquea la fosforilación de SMAD2 en lavado broncoalveolar²⁷. El ensayo clínico fase Ib demostró seguridad del fármaco y actualmente está en la fase III.

PRM-151 es una forma recombinante de la proteína endógena humana pentraxina 2 (PTX-2), la cual se activa para reparar el daño tisular²⁸. Este agonista regula la diferenciación macrofágica. En fase I y II, PRM-151 (10 mg/kg al día por vía intravenosa) ha demostrado buena tolerancia y seguridad, y los resultados exploratorios sobre la CVF y DLCO son alentadores²⁸.

Azitromicina es un macrólido con actividad inmunomoduladora que puede disminuir el daño pulmonar e inhibir la transformación miofibroblástica²⁹. Actualmente está en marcha un ensayo fase II para evaluar su efecto (500 mg/día vía oral) sobre la tos y la función pulmonar (CVF) (NCT02173145).

PBI-4050 es un análogo sintético con afinidad agonista y antagonista a receptores-G-proteicos, que regula la actividad de macrófagos, fibroblastos/miofibroblastos y células epiteliales³⁰. Un reciente ensayo clínico ha demostrado su seguridad, administrado una vez al día, en 4 cápsulas de 200 mg, durante 12 semanas³⁰.

Galectina-3 es una proteína circulante que activa macrófagos y miofibroblastos. TD139 es un inhibidor de galectina-3 que se administra en forma inhalada, en polvo seco³¹. En un ensayo clínico fase I/II (NCT02257177) TD139 ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado.

Danazol es un tratamiento hormonal utilizado en la insuficiencia de médula ósea desde el siglo pasado³². Un estudio exploratorio en el que se incluyó a 27 pacientes con acortamiento telomérico y diferentes expresiones clínicas demostró que este fármaco, administrado vía oral (800 mg/día), mantenía la longitud telomérica tras 24 meses³². En la actualidad se evalúa su efecto en ensayo clínico fase II en FPI con acortamiento telomérico (NCT03312400).

KD025 (SLX-2119) es un inhibidor ROCK2 que actúa sobre la infiltración macrofágica, activación endotelial y diferenciación miofibroblástica³³. Se está desarrollando un ensayo clínico fase II (NCT02688647) para evaluar la seguridad y actividad del fármaco, administrado oralmente (400 mg/día) durante 24 semanas.

VAY736 es un anticuerpo que actúa sobre el receptor de células B de la familia TNF (BAFF-R), disminuye las células B activas y bloquea la señal BAFF³⁴. VAY736 se administra de forma subcutánea, cada 4 semanas (NCT03287414).

ND-L02-s0201 (BMS-986263) es una nanopartícula lipídica que encapsula un silenciador siARN de la proteína HSP47 (chaperón específico de colágeno asociado a mal pronóstico)³⁵, que se administra de forma intravenosa (NCT03538301).

BI1015550 es un nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa, evaluado en ensayo fase I a dosis incremental vía oral (NCT03422068).

CC-90001 es un inhibidor JNK, con buena tolerancia a dosis de 200 mg/día y 300 mg/día en un número limitado de pacientes (fase Ib) a 12 semanas, con el que se objetiva un incremento en la CVF en el 83% de los casos, así como reducción sérica de tenascina-C (marcador de actividad fibrótica) (NCT03142191).

IWO01 es un fármaco oral bien tolerado que evita la degradación del colágeno V en pacientes con anticuerpo anticólageno V positivo y parece estabilizar la CVF (ensayo fase I NCT01199887).

Tratamientos experimentales con objetivo reparativo o curativo

Una vez identificados y evaluados los factores fisiológicos que intervienen en la reparación tisular y que, en su mayoría, están en relación con fenómenos de envejecimiento, el siguiente paso es investigar tratamientos que permitan regular estas alteraciones para reparar el tejido lesionado^{10,11,14,36}.

El axis fosfoinositol-3-cinasa (PI3K)/mTOR es fundamental en el metabolismo y ciclo celular, proliferación y autofagia, y su inhibidor, omipalisib (GSK2126458), resulta un potente antifibrótico (fase I)³⁷. El incremento de la senescencia celular se asocia al envejecimiento acelerado identificado en FPI, fundamental en el desarrollo y progresión^{11,14}. El fenotipo secretor senescente observado inicialmente en células epiteliales alveolares y posteriormente en otras estirpes celulares induce la producción de colágeno y otros fenómenos profibróticos³⁸. Por lo tanto, la reducción de la senescencia celular, tanto en forma de senolisis como en forma de rescate de senescencia, resulta un nuevo objetivo terapéutico^{13,38}. La mayoría de los estudios con fármacos senolíticos han sido en modelos animales³⁸. Recientemente un estudio piloto no aleatorizado ha evaluado la seguridad del tratamiento senolítico intermitente semanal (dasatinib 100 mg/día + quercetina 1.250 mg/día) durante 3 semanas en 14 pacientes con FPI³⁹. Los resultados clínicos y biológicos exploratorios positivos han llevado a la realización de actuales ensayos clínicos (fig. 1).

El acortamiento telomérico acelerado es una característica biológica que se puede identificar en una cuarta parte de los pacientes con FPI^{13,40}. Las mutaciones en genes de la enzima telomerasa se identifican en un porcentaje limitado de los casos (11% en casos esporádicos, 25% en familiares)^{13,40}. Los pacientes que presentan telómeros cortos asocian mayor mortalidad a 3 años, especialmente cuando la enfermedad se desarrolla en edades más jóvenes (por debajo de 60 años), y, además, el mal pronóstico de estos pacientes es independiente del tipo de patrón radiológico fibrosante^{13,40}. Estos pacientes presentan un mayor efecto deletéreo del tratamiento inmunosupresor⁴¹, lo que resulta de especial interés en fibrosis pulmonar no idiopática, donde los tratamientos inmunosupresores son habituales. Finalmente, las mutaciones en genes de telomerasa pueden asociar otras enfermedades hematológicas, neoproliferativas, inmunológicas o degenerativas, por lo que este *target* terapéutico no solo resulta de interés en FPI sino también en otras formas de telomeropatías⁴². Estudios recientes demuestran que la regulación de la enzima telomerasa reduce la disfunción telomérica y el daño al ADN^{43,44}. GSE4 (gestelmir) es un péptido de la disquerina que inhibe la oxidación y el déficit telomérico, reduce fenómenos de senescencia celular e inhibe la fibrosis pulmonar inducida en modelo animal⁴³. AAV9-Tert es un tratamiento genético que activa la telomerasa, recupera la capacidad proliferativa de células epiteliales alveolares y disminuye la fibrogénesis pulmonar inducida por bleomicina⁴⁴.

La hormona tiroidea resulta crítica para la homeóstasis celular en respuesta a estrés⁴⁵. El tratamiento aerosolizado con hormona tiroidea incrementa la supervivencia y mejora la fibrosis inducida en modelo animal al promover la biogénesis y bioenergética mitocondrial y reducir la apoptosis alveolar asociada⁴⁵.

El proteosoma es un complejo multicatalítico enzimático (20S proteosoma) que lisa los polipéptidos en diferentes aminoácidos, lo que es clave para la limpieza de productos de lisis en el proceso reparativo⁴⁶. Oprozomib es el primer inhibidor proteosómico oral probado en estudios experimentales que reduce la respuesta fibrogénica pulmonar⁴⁶.

La vía de señalización Wnt- β -catenina, alterada en fibrosis pulmonar, es relevante en la regulación, diferenciación, proliferación y muerte celular, por lo que afecta al desarrollo reparativo⁴⁷. Su

regulación directa o indirecta a través del efecto sobre exosomas que inducen esta cascada se ha evaluado experimentalmente⁴⁸.

Diversos estudios han testado células madre mesenquimales y otras células pluripotenciales como posible terapia antifibrótica dados sus potenciales efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antifibróticos⁴⁹. La función de estas células depende de diferentes factores, entre ellos principalmente la edad y la existencia de una base biológica reparativa alterada, como pasa en FPI⁴⁹. Por ello, la mayoría de los estudios han utilizado el trasplante alogénico celular¹⁶. Los diferentes ensayos clínicos han evaluado, por vía intravenosa o endotraqueal, diferentes grados de pureza celular y orígenes de las células pluripotenciales variadas (médula ósea, grasa, cordón umbilical, pulmón), diferentes tiempos y pretratamientos, y, de momento, aunque parece una terapia segura, ninguno de los estudios ha podido ser replicable de forma multicéntrica y confrontado a un grupo control paralelo^{16,50}. Entre las limitaciones observadas destacan la dificultad en el aislamiento y pureza celular, la semivida de las células pluripotenciales una vez infundidas y la falta de control en su ciclo^{16,49}. Poco a poco se avanza para superar todas las dificultades^{51,52}: existen opciones que utilizan menos tejido pulmonar para obtener células pluripotenciales esféricas⁵¹, se busca el origen celular con mayor poder reparativo y se simplifica la terapia buscando el beneficio de estas células a través del efecto antifibrótico y reparativo de sus productos (factores de crecimiento como HGF y microvesículas)⁵².

Conclusión

Más de 200 fármacos antifibróticos han sido desarrollados experimentalmente; la mayoría no llega o no supera al ensayo clínico. Sin embargo, en la actualidad, además de los 2 fármacos antifibróticos en monoterapia, 4 medicamentos más en ensayo clínico fase III se evalúan en combinación con pirfenidona o nintedanib, intentando controlar mejor o parar la progresión. Posiblemente, a largo plazo seremos capaces de individualizar las terapias combinadas y reparar el daño pulmonar.

Financiación

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) PI18/00367, cofinanciado con los fondos FEDER/Fondos Europeos de Desarrollo Regional (ERDF: *a way to build Europe*).

Conflicto de intereses

El grupo de investigación que lidera la autora recibe o ha recibido fondos en forma de becas o pago por prestación de servicio científico de Roche, Boehringer Ing., Chiesi, Esteve Teijin Healthcare, Linde, GSK, Astra-Zeneca, Intermune.

Bibliografía

- Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, García CA, Azuma A, Behr J, et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:e3-19.
- Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:263-9.
- Noble PW, Alberca C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760-9.
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspolo I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM*. 2014;370:2083-92.
- Alberca C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016;48:843-51.

- 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.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *New Eng J Med*. 2014;370:2071-82.
- Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2016. S0954-6111:30019-1.
- Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöepel I, Stowasser S, et al. Efficacy of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:178-85.
- Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: An integral model. *Am J Resp Crit Care Med*. 2014;189:1161-72.
- Mora AL, Rojas M, Pardo A, Selman M. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:755-72.
- Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K, Costabel U, Cottin V, Crestani B, et al. Combination therapy: The future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med*. 2014;2:933-42.
- Molina-Molina M, Wijsenbeek M. Comprehensive care in pulmonary fibrosis. *BRN Rev*. 2019;5:35-47.
- Meiners S, Eickelberg O, Königshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J*. 2015;45:807-27.
- Jenkins RG, Moore BB, Chambers RC, Eickelberg O, Königshoff M, Kolb M, et al. ATS Assembly on Respiratory Cell and Molecular Biology: An official American Thoracic Society workshop report: Use of animal models for the preclinical assessment of potential therapies for pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56:667-79.
- Geiger S, Hirsch D, Hermann FG. Cell therapy for lung disease. *Eur Respir Rev*. 2017;26.
- Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, Chaudhuri N, Cornelissen R, Kreuter M, et al. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Practical management recommendations for potential adverse events. *Respiration*. 2019;97:173-84.
- Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, White ES, Cottin V, Noth I, et al. Investigating effects of nintedanib on biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with IPF: Design of the randomized placebo-controlled INMARK trial. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5:e000325.
- Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med*. 2018;6:603-14.
- Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Günther A, Olschewski H, Sköld CM, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:445-53.
- Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. INSTAGE Investigators. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1722-31.
- Behr J, Nathan SD, Harari S, Wuyts W, Kirchgaessler KU, Bengus M, et al. Sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled study - Rationale and study design. *Respir Med*. 2018;138:13-20.
- Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:356-63.
- Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52.
- Raghu G, Scholand MB, de Andrade J, Lancaster L, Mageto Y, Goldin J, et al. FG-3019 anti-connective tissue growth factor monoclonal antibody: Results of an open-label clinical trial in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;47:1481-91.
- Maher TM, van der Aar EM, van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): A phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:627-35.
- Horan GS, Wood S, Ona V, Li DJ, Lukashev ME, Weinreb PH, et al. Partial inhibition of integrin alpha(v)beta6 prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:56-65.
- Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, 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. *JAMA*. 2018;319:2299-307.
- Schliep R, Kremppaska D, Barnowski S, Stokes A, Geiser T, Knudsen L, et al. Azithromycin reduces aSMA and leads to vacuolar formation in lung fibroblasts. *Eur Respir J*. 2018;52. LSC-LSC1172.
- Khalil N, Manganas H, Ryerson CJ, Shapera S, Cantin AM, Hernandez P, et al. Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019:53.
- Rajput VK, MacKinnon A, Mandal S, Collins P, Blanchard H, Leffler H, et al. A selective galactose-coumarin-derived galectin-3 inhibitor demonstrates

- involvement of galectin-3-glycan interactions in a pulmonary fibrosis model. *J Med Chem*. 2016;59:8141–7.
32. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen Ch, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med*. 2016;374:1922–31.
 33. Knipe RS, Tager AM, Liao JK. The rho kinases: Critical mediators of multiple profibrotic processes and rational targets for new therapies for pulmonary fibrosis. *Pharmacol Rev*. 2015;67:103–17.
 34. François A, Gombault A, Villeret B, Alsaleh G, Fanny M, Gasse P, et al. B cell activating factor is central to bleomycin- and IL-17-mediated experimental pulmonary fibrosis. *J Autoimmun*. 2015;56:1–11.
 35. Otsuka M, Shiratori M, Chiba H, Kuronuma K, Sato Y, Niitsu Y, et al. Treatment of pulmonary fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone HSP47 in vitamin A-coupled liposomes. *Exp Lung Res*. 2017;43:271–82.
 36. Molina-Molina M, Planas-Cereales L, Perona R. Telomere shortening in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:3–4.
 37. Lukey P, Harrison S, Yang S, Man Y, Holman BF, Rashidnasab A, et al. A randomized, placebo-controlled study of Omipalisib (PI3K/mTOR) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019. Epub ahead of print.
 38. Hohmann MS, Habiel DM, Coelho AL, Verri WA Jr, Hogaboam CM. Quercetin enhances ligand-induced apoptosis in senescent idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts and reduces lung fibrosis in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;60:28–40.
 39. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019;40:554–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.052>.
 40. Wagner Ch, Hanumanthu VS, Talbot CC, Abraham RS, Hamm D, Gable DL, et al. Short telomere syndrome cause a primary T cell immunodeficiency. *J Clin Invest*. 2018;128:5222–34.
 41. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, Kozlitina J, Ma SF, Martinez FJ, et al. Telomere length and use of immunosuppressive medications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Epub ahead of print.
 42. Martínez P, Blasco MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol*. 2017;216:875–87.
 43. Pintado-Berninches L, Fernandez-Varas B, Benitez-Buelga C, Manguan-Garcia C, Serrano-Benitez A, Iarriccio L, et al. GSE4 peptide suppresses oxidative and telomere deficiencies in ataxia telangiectasia patient cells. *Cell Death Differ*. 2019. Epub ahead of print.
 44. Povedano JM, Martinez P, Serrano R, Tejera Á, Gómez-López G, Bobadilla M, et al. Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres. *Elife*. 2018;7.
 45. Yu G, Tzouveleakis A, Wang R, Herazo-Maya JD, Ibarra GH, Srivastava A, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function. *Nat Med*. 2018;24:39–49.
 46. Semren N, Habel-Ungewitter NC, Fernandez IE, Königshoff M, Eickelberg O, Stöger T, et al. Validation of the 2nd generation proteasome inhibitor Oprozomib for local therapy of pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2015;10:e01361.
 47. Burgy O, Königshoff M. The WNT signaling pathways in wound healing and fibrosis. *Matrix Biol*. 2018;68–9:67–80.
 48. Martin-Medina A, Lehmann M, Burgy O, Hermann S, Baarsma HA, Wagner DE, et al. Increased extracellular vesicles mediate WNT-5A signaling in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Epub ahead of print.
 49. Cárdenes N, Álvarez D, Sellarés J, Peng Y, Corey C, Wecht S, et al. Senescence of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:257.
 50. Chambers DC, Enever D, Ilic N, Sparks L, Whitelaw K, Ayres J, et al. A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19:1013–8.
 51. Lacy SH, Woeller CF, Thatcher TH, Pollock SJ, Small EM, Sime PJ, et al. Activated human lung fibroblasts produce extracellular vesicles with antifibrotic prostaglandins. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018. Epub ahead of print.
 52. Dinh PC, Cores J, Hensley MT, Vandergriff AC, Tang J, Allen TA, et al. Derivation of therapeutic lung spheroid cells from minimally invasive transbronchial pulmonary biopsies. *Respir Res*. 2017;18:132.