



SEPAR habla

## Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática



Antoni Xaubet<sup>a,b,\*</sup>, María Molina-Molina<sup>b,c</sup>, Orlando Acosta<sup>d</sup>, Elena Bollo<sup>e</sup>, Diego Castillo<sup>f</sup>, Estrella Fernández-Fabrellas<sup>g</sup>, José Antonio Rodríguez-Portal<sup>b,h</sup>, Claudia Valenzuela<sup>i</sup> y Julio Ancochea<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

<sup>c</sup> Unidad Funcional del Intersticio Pulmonar (UFIP), Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge-Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 11 de noviembre de 2016

Aceptado el 19 de diciembre de 2016

On-line el 11 de marzo de 2017

#### Palabras clave:

Fibrosis pulmonar idiopática

Tratamiento

Pirfenidona

Nintedanib

### R E S U M E N

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad intersticial fibrosante limitada al pulmón, con mal pronóstico. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, probablemente por la optimización de los métodos diagnósticos y el aumento en la esperanza de vida. En 2013 se publicó la normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Desde entonces, se han publicado los resultados de ensayos clínicos y metaanálisis que han supuesto, con base en la evidencia científica, la introducción de pirfenidona y nintedanib en el tratamiento de la enfermedad. En 2015 se ha actualizado el consenso internacional de 2011, en el que se describen los cambios en las recomendaciones terapéuticas. Debido a ello debía actualizarse el apartado de la normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. No se tratarán aspectos diagnósticos ni el tratamiento no farmacológico, ya que no se han producido cambios relevantes desde la normativa de 2013.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

#### A B S T R A C T

Idiopathic pulmonary fibrosis is defined as chronic fibrosing interstitial pneumonia limited to the lung, with poor prognosis. The incidence has been rising in recent years probably due to improved diagnostic methods and increased life expectancy. In 2013, the SEPAR guidelines for the diagnosis and treatment for idiopathic pulmonary fibrosis were published. Since then, clinical trials and meta-analyses have shown strong scientific evidence for the use of pirfenidone and nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In 2015, the international consensus of 2011 was updated and new therapeutic recommendations were established, prompting us to update our recommendation for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis accordingly. Diagnostic aspects and non-pharmacological treatment will not be discussed as no relevant developments have emerged since the 2013 guidelines.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Idiopathic pulmonary fibrosis

Treatment

Pirfenidone

Nintedanib

### Introducción

En el año 2013 publicamos la «Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática»<sup>1</sup>. Desde entonces,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [axaubetmir@gmail.com](mailto:axaubetmir@gmail.com) (A. Xaubet).

se han conocido los resultados de ensayos clínicos con pirfenidona, nintedanib y N-acetilcisteína (NAC)<sup>2-4</sup>, que han supuesto un cambio en las estrategias terapéuticas de esta enfermedad. En 2015 se ha publicado la actualización del consenso internacional sobre fibrosis pulmonar idiopática (FPI) de 2011, en la que se describen los cambios en las recomendaciones sobre el uso de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad<sup>5</sup>. Debido a estos cambios en las estrategias terapéuticas, nos hemos propuesto elaborar la actualización de la normativa sobre el tratamiento farmacológico de la FPI.

### Tratamiento farmacológico

En 2015 se actualizaron las recomendaciones para el tratamiento de la FPI con base en la nueva evidencia científica desde la primera guía diagnóstico-terapéutica de 2011<sup>5,6</sup>. Este hecho representa uno de los mayores hitos en la FPI, dado que por primera vez se establece una recomendación terapéutica grado A para 2 fármacos antifibróticos, pirfenidona y nintedanib, con base en un nivel 1 de evidencia científica (ensayos clínicos con resultados reproducibles y metaanálisis) siguiendo el sistema GRADE<sup>7</sup>, cuando en 2011 solo se habían podido establecer grados de recomendación C o D para el tratamiento (basados en opinión de expertos, estudios retrospectivos, prospectivos no validados o series de casos clínicos). En 2014 se objetivan posibles beneficios farmacológicos en cuanto a una reducción significativa de la mortalidad, posicionándose la FPI como uno de los pocos campos en neumología donde un tratamiento podría mejorar una variable clínicamente tan prioritaria.

#### Fármacos antifibróticos que han demostrado beneficio terapéutico

##### Pirfenidona (Esbriet®)

Pirfenidona es un fármaco pleiotrópico, con propiedades antifibróticas y antiinflamatorias, que inhibe la síntesis de factores de crecimiento profibrogénicos, como el transformador de crecimiento beta y el plaquetario, así como la proliferación de fibroblastos y la formación de colágeno<sup>8</sup>.

Su eficacia clínica ha sido evaluada a través de varios ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo; 2 son orientales, uno en fase II y otro en fase III<sup>9,10</sup>, y 3 son occidentales, en fase III (CAPACITY-1, CAPACITY-2 y ASCEND). Los 3 ensayos occidentales fueron diseñados para evaluar la eficacia y la seguridad de pirfenidona en pacientes con FPI leve-moderada. La **tabla 1** resume las principales características metodológicas de los ensayos clínicos. Los 2 estudios CAPACITY se desarrollaron simultáneamente durante 72 semanas<sup>8</sup>. El metaanálisis de los resultados conjuntos de ambos estudios demostró la reducción en el descenso de FVC a las 72 semanas de tratamiento con pirfenidona respecto al placebo<sup>8</sup>. Un análisis Cochrane demostró que pirfenidona incrementaba un

**Tabla 1**

Características metodológicas y clínicas de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática incluidos en los ensayos clínicos CAPACITY-1 y 2, y ASCEND

	CAPACITY-1 y 2 (n = 779)	ASCEND (n = 555)
Edad (años)	40-80	40-80
FVC (criterio inclusión)	≥ 50%	50-90%
DLCO (criterio inclusión)	≥ 35%	≥ 30%
Fase	III	III
Tiempo estudio (semanas)	72	52
TCAR NIU	92%	95,7%
FVC al inicio (media)	74,1%	67,8%
DLCO al inicio (media)	47%	43,7%

DLCO: capacidad de transferencia del monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; NIU: neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

**Tabla 2**

Dosis y principales efectos adversos de los fármacos antifibróticos recomendados

Fármaco	Dosis recomendada	Efectos adversos más frecuentes
Pirfenidona	2.403 mg/día (801 mg en cada comida)	Náuseas/vómitos Dispepsia Anorexia/pérdida de peso Rash/fotosensibilidad Alteraciones de la función hepática
Nintedanib	300 mg/día (150 mg en desayuno y cena)	Diarrea Náuseas/vómitos Dispepsia Anorexia/pérdida de peso Alteraciones de la función hepática

30% la supervivencia libre de progresión de la enfermedad respecto a placebo. Las autoridades sanitarias europeas admitieron la molécula para uso comercial en la FPI leve-moderada (FVC > 50, DLCO > 35%), si bien en Estados Unidos se solicitó un nuevo estudio con las mismas características de los ensayos CAPACITY que permitiera reproducir los efectos favorables. Así, el ensayo clínico ASCEND se inició en 2011<sup>2</sup> y los pacientes fueron tratados durante 52 semanas. Este estudio demostró de nuevo una contención significativa del deterioro funcional respecto al grupo placebo, con una reducción relativa del 48% de casos en los que la enfermedad progresaba o fallecían durante el periodo de estudio. Igualmente, demostró que el grupo de tratamiento presentaba una supervivencia libre de progresión de la enfermedad significativamente mayor que la de los pacientes del grupo placebo. Además, se observó un menor número de pacientes fallecidos en el grupo de tratamiento, y al analizar conjuntamente los datos con los ensayos CAPACITY-1 y 2, reuniendo 1.247 pacientes, se demostró una reducción significativa de la mortalidad a las 52 semanas de tratamiento con pirfenidona<sup>2</sup>.

Un metaanálisis que evalúa los resultados obtenidos en los estudios CAPACITY y ASCEND al año de tratamiento con pirfenidona ha demostrado una reducción en la proporción de pacientes con caída de la FVC ≥ 10% o muerte (43,8%) y un incremento en la proporción de casos con estabilidad en la FVC (59,3%)<sup>11</sup>. Se observó un beneficio en el tiempo libre de progresión de la enfermedad, así como en la capacidad de ejercicio (medida por los metros recorridos en la prueba de la marcha de los 6 minutos) y en la disnea. El análisis de estos resultados por subgrupos de pacientes objetivó que la reducción en la caída de la FVC se da en pacientes con una FVC al inicio tanto por encima como por debajo del 80% del predicho<sup>11</sup>.

La dosis de pirfenidona recomendada es de 2.403 mg/día dividida en 3 tomas coincidentes con las comidas. La dosis plena se alcanza a las 3 semanas, al ir incrementando de forma progresiva la dosificación: la primera semana, un comprimido de 267 mg/8 h; la segunda semana, 2 comprimidos de 267 mg/8 h, y la tercera semana, 3 comprimidos de 267 mg/8 h. Los efectos adversos más relevantes son los gastrointestinales (náuseas, dispepsia, anorexia y pérdida de peso), seguidos de rash, fotosensibilidad y, en menor proporción, alteraciones de la función hepática (**tabla 2**). La toma del fármaco con las comidas reduce el pico plasmático máximo y, por lo tanto, el riesgo de efectos adversos<sup>12</sup>. Cuando la sintomatología gastrointestinal sea relevante la dosis puede reducirse o incluso suspenderse transitoriamente hasta el control de los síntomas; logrado esto, se puede intentar reescalar hasta alcanzar la dosis plena<sup>12</sup>. El uso de procinéticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede ayudar al control de los síntomas gastrointestinales, teniendo presente que omeprazol puede interactuar con pirfenidona, por lo que se aconseja pantoprazol o esomeprazol en caso de requerir un IBP. Para minimizar la posibilidad de reacciones cutáneas en forma de rash o fotosensibilidad, se recomienda evitar la exposición directa y prolongada al sol, hacer uso de cremas con

**Tabla 3**

Contraindicaciones y sugerencias en el uso de los fármacos antifibróticos recomendados

Fármaco	Contraindicación absoluta	Sugerencias adicionales
Pirfenidona	Hipersensibilidad al fármaco Hepatopatía grave Nefropatía grave	Evitar su uso durante el embarazo y la lactancia
Nintedanib	Hipersensibilidad al fármaco Alergia al cacahuete o a la soja Insuficiencia hepática grave	Precaución en caso de: Diátesis hemorrágica Doble antiagregación Anticoagulación crónica Cardiopatía isquémica Ictus cerebrovascular Cirugía abdominal (<4 sem) Evitar su uso durante el embarazo y la lactancia

**Tabla 4**

Principales interacciones medicamentosas de los antifibróticos recomendados

Fármaco	Aumentan la biodisponibilidad	Reducen la biodisponibilidad
Pirfenidona	Zumo de pomelo Fluvoxamina Ciprofloxacino Amiodarona/propafenona Fluoxetina/paroxetina	Tabaco Omeprazol Rifampicina
Nintedanib	Ketoconazol Eritromicina Ciclosporina	Rifampicina Carbamazepina Fenitoína

filtro solar (+50), gafas y gorro, y reducir las áreas expuestas con vestimenta apropiada, especialmente tras 1-2 h de la toma<sup>12</sup>.

La experiencia acumulada tras más de 5 años de uso indica que la frecuencia de efectos adversos y suspensión del fármaco por efectos graves es similar a la descrita en los ensayos clínicos y alcanza un 3-4% de los casos<sup>13,14</sup>.

Las principales contraindicaciones para el uso de pirfenidona son la hipersensibilidad al fármaco, el uso concomitante de fluvoxamina y la hepatopatía o nefropatía grave. El consumo de zumo de pomelo debe evitarse durante su uso. No hay datos sobre su utilización durante el embarazo (tabla 3). En la tabla 4 se especifican las interacciones medicamentosas de pirfenidona.

#### Nintedanib (Ofev®)

Nintedanib es un inhibidor triple de los receptores de la tirosina cinasa que presenta actividad antifactor de crecimiento derivado de las plaquetas, antifactor de crecimiento de los fibroblastos y antifactor de crecimiento vascular endotelial, relacionados con los mecanismos patogénicos de la fibrosis. Tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo avalan la utilidad del fármaco en la FPI.

En 2011 fueron publicados los resultados de un ensayo fase II (TOMORROW)<sup>15</sup>. Demostró que nintedanib, a dosis de 150 mg/12 h, enlentecía significativamente la caída de la función pulmonar a lo largo de un año en comparación con placebo y reducía la frecuencia de exacerbaciones agudas. Ello condujo a la realización de los estudios INPULSIS 1 y 2 en fase III cuyos resultados fueron publicados en 2014<sup>3</sup>. La tabla 5 resume las características metodológicas de estos estudios.

En los estudios INPULSIS los pacientes fueron asignados a recibir nintedanib (150 mg/12 h) o placebo durante 52 semanas. Sus resultados demostraron que la reducción de la FVC era significativamente menor bajo tratamiento con nintedanib. En el ensayo INPULSIS-2 se observó un porcentaje menor de pacientes con exacerbaciones agudas a favor del tratamiento, así como un menor

**Tabla 5**

Características metodológicas y clínicas de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática incluidos en los ensayos clínicos TOMORROW e INPULSIS

	TOMORROW (n = 422, 85 a dosis 150 mg/12 h)	INPULSIS-1 y 2 (n = 1.066)
Edad (años)	40-80	40-80
FVC (criterio inclusión)	≥ 50%	≥ 50%
DLCO (criterio inclusión)	30-79%	30-79%
Fase	II	III
Tiempo estudio (semanas)	52	52
TCAR NIU	38,8%	76%
FVC al inicio (media)	78,1%	79,5%
DLCO al inicio (media)	-	47%

DLCO: capacidad de transferencia del monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; NIU neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

descenso del deterioro de la calidad de vida. Si bien la mortalidad fue menor en el grupo de tratamiento, esta diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>3</sup>.

Un análisis realizado sobre el conjunto de pacientes incluidos en los ensayos TOMORROW e INPULSIS puso de manifiesto que nintedanib disminuye significativamente la pérdida de función pulmonar, alarga el tiempo hasta la primera exacerbación aguda y mejora los índices de calidad de vida<sup>16</sup>. El análisis por subgrupos de los datos obtenidos en los 2 estudios INPULSIS, con un total de 1.066 pacientes, objetivó que el enlentecimiento en la progresión de la enfermedad (caída de la FVC) se observaba independientemente de la edad (mayores y menores de 65 años), de la FVC en el momento del inicio terapéutico (inferior y superior al 70 y al 90%) y de la existencia o no de enfisema asociado<sup>3,17,18</sup>.

El efecto adverso más frecuente de nintedanib, que llega a presentarse hasta en el 60% de los casos, es la diarrea, la cual suele ser de leve a moderada intensidad. Solo en aproximadamente un 4-5% llega a ser lo suficientemente intensa o recurrente como para obligar a la retirada definitiva del fármaco. Otros efectos adversos menos frecuentes son las náuseas y vómitos, la anorexia, la pérdida de peso y las alteraciones en la función hepática (tabla 2).

Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales, especialmente la diarrea, la dosis diaria puede reducirse a 100 mg/12 h o incluso suspenderse transitoriamente, hasta el control de los síntomas; una vez logrado, se deberá reintroducir la medicación hasta alcanzar la dosis plena. Una dieta astringente, la toma de probióticos, así como loperamida, asociada o no a codeína, pueden contribuir a controlar la frecuencia y la intensidad de la diarrea.

Las principales contraindicaciones de nintedanib son la hipersensibilidad al fármaco o antecedentes de haber presentado reacciones alérgicas al cacahuete o la soja, así como la insuficiencia hepática grave. Debe administrarse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica, doble antiagregación o anticoagulación crónica, cardiopatía isquémica, o antecedentes de ictus cerebrovascular y cirugía abdominal reciente (menos de 4 semanas). En los estudios INPULSIS, los pacientes con riesgo cardiovascular fueron excluidos y, por tanto, no se conoce con certeza la seguridad (tabla 3). En la tabla 4 se especifican las interacciones medicamentosas de nintedanib.

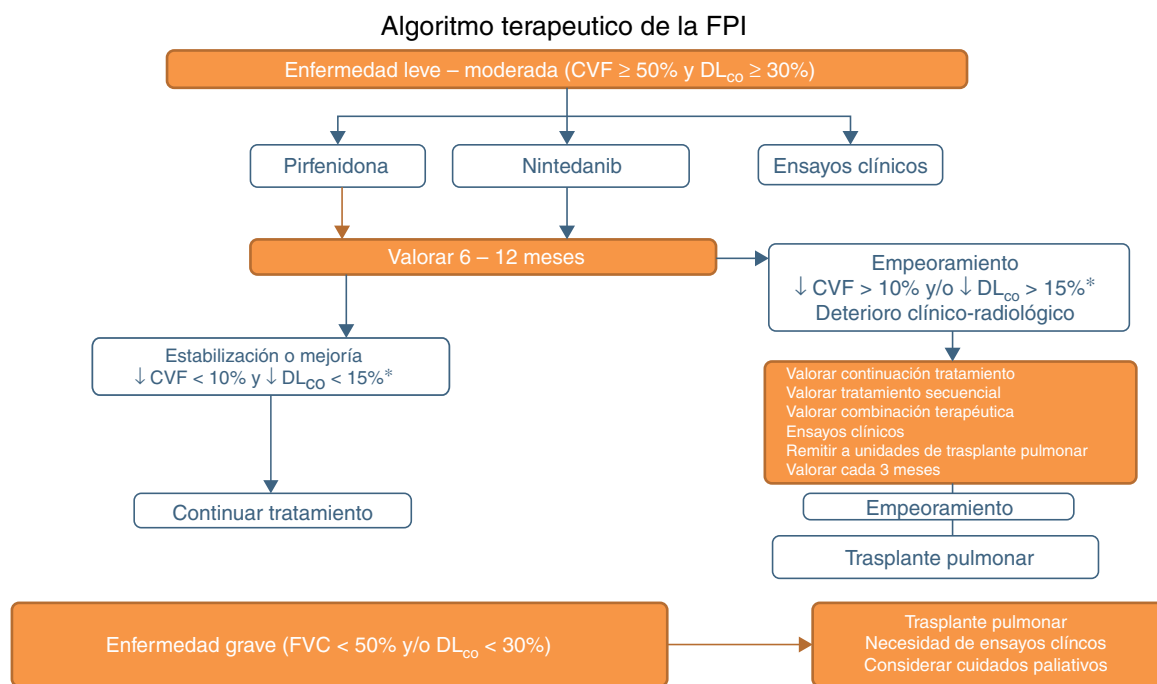
#### Pirfenidona y nintedanib en la práctica clínica

Una vez se ha establecido el diagnóstico de FPI es razonable comenzar el tratamiento antifibrótico tan pronto como sea posible con el fin de enlentecer el deterioro de la función que se produce sin tratamiento<sup>19</sup>. En pacientes asintomáticos y con mínima repercusión funcional o radiológica podría adoptarse una conducta expectante, pero después de sopesar el riesgo/beneficio de tal actitud<sup>20</sup>. Con base en la evidencia clínica y atendiendo a

**Tabla 6**  
Recomendaciones para el tratamiento antifibrótico de la fibrosis pulmonar idiopática

Agente	Mecanismo de acción	Recomendaciones
<i>Recomendados en pacientes seleccionados</i>		
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti-TGFβ 1	Sí. Evidencia científica
Nintedanib	Inhibidor tirosina cinasa	Sí. Evidencia científica
<i>No recomendados</i>		
Esteroides + azatioprina + NAC	Inmunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulación	Anticoagulante	No utilizar
Bosentán	Antagonismo dual del receptor de la endotelina	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Inmunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Inmunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferación/síntesis de colágeno	No utilizar
Ciclosporina	Inmunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti-TNF-alfa	No utilizar
Interferón gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar
Ambrisentán	Antagonista selectivo del receptor de endotelina A	No utilizar
NAC en monoterapia	Antioxidante	No utilizar

NAC: N-acetilcisteína.



**Figura 1.** Algoritmo del tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. CVF: capacidad vital forzada; DLco: capacidad de transferencia del monóxido de carbono.

los criterios de inclusión en los ensayos clínicos realizados para los 2 fármacos (tablas 1 y 2), el uso de pirfenidona y nintedanib se recomienda en pacientes con FPI con deterioro funcional leve-moderado ( $FVC \geq 50\%$  y  $DLCO \geq 30\%$ )<sup>1-3,5,8</sup> (tabla 6; fig. 1). En caso de contraindicaciones o intolerancia a estos fármacos, es aconsejable incluir a los pacientes en ensayos clínicos. La duración recomendable del tratamiento es de 12 meses. Si existe mejoría o estabilización de la enfermedad, debe continuarse el tratamiento. En caso de empeoramiento, debe considerarse en cada paciente si es aconsejable continuar el tratamiento o instaurar otras estrategias terapéuticas. Es recomendable remitir a unidades de trasplante pulmonar a los pacientes con mal pronóstico en el momento del diagnóstico o con progresión rápida de la enfermedad. En aquellos en lista de espera para trasplante es recomendable no interrumpir el tratamiento antifibrótico, ya que se ha demostrado que puede disminuir la progresión de la enfermedad y no aumenta la incidencia de complicaciones postrasplante<sup>21</sup>. En la enfermedad grave ( $FVC < 50\%$ ,  $DLCO < 30\%$ ), el tratamiento de elección es el trasplante pulmonar. En estos pacientes, para los que no se ha demostrado

aún ningún beneficio terapéutico farmacológico, es preciso el desarrollo de ensayos clínicos. Además, se debe valorar la necesidad de cuidados paliativos (fig. 1).

#### Utilidad actual de los glucocorticoides

En 2003 un metaanálisis Cochrane sobre el uso de corticoides en la FPI concluyó que no existía evidencia clínica para justificar su uso<sup>22</sup>. Sin embargo, hasta hace escasos años el uso de corticoides orales no era infrecuente en la práctica clínica, probablemente porque hasta el 2000–2002 otras entidades fibrosantes pulmonares con respuesta parcial al tratamiento corticoideo, como la neumonía intersticial no específica, eran indistinguibles de la FPI. Además, el ensayo clínico IFIGENIA, que evaluó el efecto de NAC, determinó que su uso, en asociación con corticoides y azatioprina, mostraba una reducción en el descenso de la DLCO en comparación con el uso de estos mismos sin NAC<sup>23</sup>. Este estudio propició la utilización de esta triple terapia en FPI. En 2011 se inició el estudio PANTHER, en el que se evaluó el efecto del tratamiento triple en comparación con

placebo y con NAC en monoterapia. Antes de un año de iniciado el estudio, la rama de triple terapia tuvo que ser suspendida por seguridad, ya que ocasionaba mayor mortalidad y número de ingresos hospitalarios que el uso de placebo<sup>24</sup>. Las ramas placebo y NAC en monoterapia llegaron hasta la finalización del estudio, y a las 60 semanas de seguimiento se comprobó que no había beneficio terapéutico alguno de la NAC<sup>4</sup>. Por lo tanto, existe evidencia suficiente para desaconsejar el uso de corticoides asociados a azatioprina como tratamiento de la FPI<sup>5</sup>. Actualmente, el uso de corticoides en FPI queda limitado a: 1) exacerbaciones agudas de la enfermedad, tal como se especifica en el apartado correspondiente, y 2) casos de sintomatología de difícil control, como la tos incoercible que no mejora con antitusígenos, a dosis bajas (5-10 mg/día), en ocasiones como parte del tratamiento paliativo. En ambos casos, hay un bajo nivel de evidencia clínica sobre su beneficio terapéutico.

### Fármacos antifibróticos en fase de ensayo clínico

Los ensayos clínicos con antifibróticos que actualmente se llevan a cabo están planteados en 2 situaciones:

1) En fases de la FPI en las que aún no se ha demostrado beneficio terapéutico con los antifibróticos comercializados, como son los estadios subclínicos o incipientes de la enfermedad, o en las fases más avanzadas (FVC < 50%, DLCO < 30%). En estas situaciones, tanto los antifibróticos comercializados como los nuevos antifibróticos se pueden plantear en monoterapia o en combinación ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

2) En fase leve-moderada de la FPI (FVC > 50%, DLCO > 30%), los nuevos antifibróticos en ensayo clínico siempre se plantean en combinación con alguno de los 2 fármacos comercializados. Dada la complejidad de las múltiples vías implicadas en la patogenia de la enfermedad, el uso de diferentes líneas de tratamiento simultáneamente podría, teóricamente, actuar de forma sinérgica y generar un mayor beneficio clínico<sup>25,26</sup>. La primera combinación ensayada ha sido pirfenidona + NAC a partir de estudios preliminares que evidenciaban el potencial efecto sinérgico de la combinación<sup>27</sup>. Los datos preliminares de seguridad con ambos fármacos son positivos; sin embargo, no existe beneficio clínico de añadir NAC a pirfenidona<sup>28</sup>. Otra combinación que se ha empezado a ensayar es nintedanib + pirfenidona. Un reciente ensayo clínico oriental fase II para valorar la seguridad, la tolerancia y la farmacocinética muestra que la combinación a corto plazo es segura, aunque aumentan los efectos secundarios gastrointestinales, especialmente las náuseas y los vómitos<sup>29</sup>. Actualmente, se está llevando a cabo el ensayo clínico COMBO (fase IV) para evaluar su seguridad durante 32 semanas. Existen también otras combinaciones de pirfenidona o nintedanib con nuevos fármacos antifibróticos que se habían empezado a evaluar antes de la comercialización de ambos fármacos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Entre estas combinaciones están: pirfenidona ± lebrikizumab (estudio RIFF), pirfenidona o nintedanib ± PRM-151 (estudio PROMEDIOR), pirfenidona ± vismodegib (estudio GB29764), pirfenidona ± sildenafil.

### Tratamiento de las comorbilidades asociadas

#### Reflujo gastroesofágico

Existen algunos estudios que muestran un papel beneficioso del tratamiento médico y quirúrgico del reflujo gastroesofágico (RGE). En una pequeña serie de 4 pacientes con FPI y RGE, el tratamiento de este último mediante IBP o funduplicatura mostró una estabilización de la FVC<sup>30</sup>. En otro estudio retrospectivo con 204 pacientes con FPI, Lee et al. observaron un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados para el RGE, principalmente con IBP<sup>31</sup>.

En un análisis de los datos de 242 pacientes incluidos en los brazos placebo de 3 ensayos clínicos aleatorizados se observó que aquellos que recibían IBP o antagonistas de los receptores de la histamina-2 tenían una disminución menor de la FVC con respecto a los que no recibían terapia antiácida, además de menos exacerbaciones agudas<sup>32</sup>. En la guía de ATS/ERS/JRS/ALAT del 2011 y en la actualización de tratamiento publicada en 2015 se aconseja el uso regular del tratamiento con IBP en los pacientes con FPI, siendo la recomendación condicional debido al muy bajo nivel de evidencia en la estimación del efecto<sup>5</sup>.

En otro estudio se evalúa el efecto de la terapia antiácida en la progresión de la enfermedad de los pacientes asignados a los brazos placebo de 3 ensayos clínicos fase III con pirfenidona (ensayos CAPACTY y ASCEND). De los 624 pacientes del grupo placebo, solo 291 recibían terapia antiácida. No se encontraron diferencias entre los pacientes tratados y los no tratados en la progresión de la enfermedad, la mortalidad por todas las causas o un descenso superior al 10% en la FVC. Se observó un aumento no significativo de las infecciones pulmonares en los pacientes con tratamiento antiácido<sup>33</sup>. También se ha evaluado el efecto del tratamiento del RGE mediante funduplicatura laparoscópica en la progresión de la enfermedad en pacientes con FPI con empeoramiento clínico y funcional a pesar de tratamiento antiácido. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el descenso de la FVC, previa a la cirugía y tras un año de seguimiento<sup>34</sup>. Para valorar el beneficio del tratamiento antiácido en los paciente con FPI se requieren estudios aleatorizados que lo comparen frente a placebo.

#### Enfisema pulmonar

En la actualidad, no existen tratamientos eficaces para el síndrome CPFE (coexistencia de enfisema y FPI)<sup>35,36</sup>, de tal manera que parece lógico tomar decisiones terapéuticas basadas en las recomendaciones por separado para el enfisema y la FPI. Dejar de fumar debe ser la primera recomendación para el tratamiento de la EPOC y la FPI. Si CPFE se asocia con otras exposiciones ambientales, estas deben evitarse. La oxigenoterapia es el tratamiento más adecuado para la hipoxemia y la hipertensión pulmonar (HP) en caso de estar asociadas. Con el fin de disminuir las exacerbaciones agudas y las infecciones, se recomienda la vacunación antigripal y frente a *Streptococcus pneumoniae*.

Para los pacientes que tienen una disfunción funcional obstructiva o mixta, pueden utilizarse broncodilatadores inhalados tal como se prescriben para la EPOC. El uso de agentes de acción prolongada asociados a corticoides inhalados ha mostrado beneficios en algunos pacientes<sup>37,38</sup> al mejorar la función pulmonar y reducir la gravedad de la enfermedad durante el episodio agudo. Sin embargo, no está demostrado fehacientemente el beneficio de los broncodilatadores en CPFE. Además, el deterioro de la función pulmonar puede ser diferente entre los pacientes de CPFE con o sin obstrucción del flujo aéreo y, por tanto, puede ser distinta la eficacia de uno u otro broncodilatador. Aún sin evidencia clara, los broncodilatadores inhalados se prescriben en menos de la mitad de los casos<sup>39</sup>, pero dado que la FPI carece de tratamiento definitivo, el manejo de sus comorbilidades puede ser un recurso terapéutico para mejorar su evolución<sup>39</sup>.

Respecto a la eficacia de los nuevos fármacos antifibróticos, en los estudios CAPACTY (pirfenidona) e INPULSIS (nintedanib) se incluyeron casos con CPFE, aunque el número era reducido y no suficiente para realizar ninguna afirmación al respecto. Una investigación reciente ha mostrado que la mayoría de los pacientes con FPI, incluidos aquellos con enfermedades cardiovasculares y enfisema, toleraron bien pirfenidona y mantuvieron un curso estable de la enfermedad. Sin embargo, la eficacia expresa en CPFE tanto de pirfenidona como de nintedanib no está demostrada<sup>11,17</sup>.

Es necesario establecer criterios clínicos y de diagnóstico específicos para CPFE, y es apremiante una mejor comprensión de la patogenia, la fisiopatología y los factores pronósticos del síndrome CPFE para explorar, diseñando estudios prospectivos de cohortes, nuevas y efectivas estrategias terapéuticas<sup>39</sup>.

### Hipertensión pulmonar

La HP suele aparecer en fases avanzadas de la FPI y es generalmente leve, pero empeora el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento de los pacientes con HP asociada a FPI debe incluir la oxigenoterapia domiciliar si existe hipoxemia crónica (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo) y la valoración del trasplante pulmonar si no existe contraindicación por edad o comorbilidades. En 2015 se publicaron 2 guías que hacen referencia al tratamiento de la HP asociada a FPI: la actualización de la normativa ATS/ERS/JRS/ALAT de FPI<sup>5</sup>, en la que se aplaza la recomendación sobre este tratamiento, y la guía ESC/ERS sobre diagnóstico y tratamiento de la HP<sup>40</sup>, en la que no se recomienda el uso de fármacos aprobados para la HP causada por enfermedad pulmonar (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo).

Los fármacos antagonistas duales de los receptores de la endotelina (bosentán, macitentan) no han demostrado eficacia en el tratamiento de la HP asociada a FPI. El antagonista selectivo ambrisentán, valorado en el ensayo clínico ARTEMIS-IPF<sup>41</sup>, está contraindicado por falta de eficacia y aumento en la progresión de la enfermedad y en el número de hospitalizaciones por complicaciones respiratorias (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo).

El estudio fase II RISE-IIP (NCT02138825) con riociguat, un fármaco estimulador de la guanilato ciclasa soluble que actúa en la vía del óxido nítrico, desarrollado con el objetivo de investigar su eficacia y seguridad en HP sintomática asociada a neumonías intersticiales idiopáticas, se ha interrumpido tras haberse detectado un incremento de la mortalidad y de eventos adversos graves en el grupo de pacientes tratados con riociguat.

Sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, ha sido evaluado en el estudio STEP-IPF en pacientes con FPI avanzada (DLCO < 35%); en el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica del ventrículo derecho mejora la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos y la calidad de vida<sup>42</sup>. Se puede considerar el tratamiento individualizado de los pacientes con HP o disfunción del ventrículo derecho graves (recomendación débil, calidad de la evidencia baja). Los ensayos clínicos actuales que asocian fármacos vasodilatadores pulmonares a los antifibróticos demostrarán si este abordaje es beneficioso o no.

### Tratamiento de las agudizaciones

Hasta la fecha, no se dispone de ningún ensayo aleatorizado específicamente diseñado para el tratamiento de las agudizaciones de FPI, así que las recomendaciones actuales se basan en los resultados de las pocas series publicadas. Con base en estos estudios, se recomienda únicamente optimizar el soporte vital (recomendación débil, calidad de evidencia muy baja), aunque diversos estudios han demostrado que la ventilación mecánica en pacientes con FPI e insuficiencia respiratoria no es eficaz en la mayoría de los casos. Se recomienda valorar la administración de altas dosis de glucocorticoides en los primeros días del evento (bolos de metilprednisolona 500–1.000 mg/día durante 3 días, seguidos de dosis altas de prednisona: 0,5 mg/kg/día; grado recomendación débil)<sup>43</sup>. La suma de un segundo fármaco inmunosupresor (azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina) carece de estudios aleatorizados que apoyen su indicación. No hay estudios controlados que avalen el uso de la heparina de bajo peso molecular para el tratamiento de las exacerbaciones,

excepto si se sospecha una enfermedad tromboembólica venosa asociada. En la práctica clínica, además, se admite el uso empírico de antibióticos de amplio espectro, dada la dificultad en muchas ocasiones de descartar un proceso infeccioso subyacente<sup>43–46</sup>. Respecto a los nuevos fármacos antifibróticos, hay que mencionar que no hay estudios que evalúen su efecto como tratamiento de las agudizaciones de FPI, pero sí hay datos que evidencian un posible efecto preventivo<sup>3</sup>. Por lo tanto, quizás el paso más importante en las agudizaciones de la FPI es la prevención, insistiendo en la vacunación antigripal y antineumocócica, tratando los síntomas del RGE y evitando las biopsias quirúrgicas en pacientes con función pulmonar deteriorada y hallazgos típicos de neumonía intersticial usual en la tomografía axial computarizada de alta resolución.

### Conflicto de intereses

Todos los autores han participado en actividades científicas y simposiums sobre FPI de Boehringer-Ingelheim y Roche y forman parte del comité asesor de FPI de Boehringer-Ingelheim y Roche.

### Bibliografía

- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2013;49:343–53.
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2083–92.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2071–82.
- Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2093–101.
- Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. 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.
- 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 Respir Crit Care Med. 2011;183:788–824.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al., GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. Br Med J. 2008;17:1106–10.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomized trials. Lancet. 2011;377:1760–9.
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1040–7.
- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010;35:1079–87.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. Eur Respir J. 2016;47:243–53.
- Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, Dewint P, Egan JJ, Ferguson J, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. Adv Ther. 2014;31:375–91.
- Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev. 2015;24:58–64.
- Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. BMJ Open Respir Res. 2016;3:e000105.
- 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, 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<sup>®</sup> trials. Respir Med. 2016;113:74–9. S0954-6111(16)30019-1.
- Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tsochoep 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.
- Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. Thorax. 2016. En prensa.

19. Antoniou KM, Symvoulakis EK, Anyfantakis D, Wells AU. New treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: 'Die another day' if diagnosed early? *Respiration*. 2015;90:352.
20. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:479–89.
21. Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, Verbeken EK, Verleden GM, Vos R. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: A case series. *BMC Pulm Med*. 2016;16:156.
22. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD002880.
23. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al., IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229–42.
24. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968–77.
25. 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.
26. Wells AU, Costabel U, Poletti V, Crestani B, Egan J, Margaritopoulos G, et al. Challenges in IPF diagnosis, current management and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32 Suppl 1:28–35.
27. Sakamoto S, Muramatsu Y, Satoh K, Ishida F, Kikuchi N, Sano G, et al. Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology*. 2015;20:445–52.
28. Costabel U. The changing treatment landscape in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2015;24:65–8.
29. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1382–92.
30. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: A case series. *Chest*. 2006;129:794–800.
31. 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.
32. Lee JS, Collard HR, Anstrom K, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid therapy and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of data from three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1:369–76.
33. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher T, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:381–9.
34. Raghu G, Morrow E, Collins B, Ho L, Hinojosa M, Hayes J, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single center. *Eur Respir J*. 2016;48:826–32.
35. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22:153–7.
36. Huijin L, Shanping J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): An entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis*. 2015;7:767–79.
37. Vancheri C, Cottin V, Kreuter M, Hilberg O. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32 Suppl 1:17–23.
38. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144:234–40.
39. Dong F, Zhang Y, Chi F, Song Q, Zhang L, Wang Y, et al. Clinical efficacy and safety of ICS/LABA in patients with combined idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:8617–25.
40. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:903–75.
41. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al., ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: A parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:641–9.
42. Han MK, Bach DS, Hagan P, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013;143:1699–708.
43. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis*. 2015;7:499–519.
44. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Incidence risk factors and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37:356–63.
45. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Shifting the paradigm. *Eur Respir J*. 2015;46:512–20.
46. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:265–75.