Documento de posición de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria AAMR sobre el tratamiento con Pirfenidona y Nintedanib en Fibrosis Pulmonar : PARTE 1

Comité a cargo del desarrollo del proyecto:

Pamela Rossi. Unidad de Tisioneumonología Hospital Santojanni

Paula Gonzalo. Servicio de neumonología del Hospital jm Cullen Santa Fe

Hugo Karlen. Servicio neumonología del Hospital Municipal Dr Emilio Ferreyra- Necochea

Tamara Decima. Servicio de Neumonología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Sebastian Leiva Agüero. Unidad de neumonología de sanatorio Junin, Catamarca

Coordinadoras de la sección: Maria Otaola, Luciana Molinari

Revisores: Gabriela Tabaj, Fabian Caro, Juan Ignacio Enghelmayer

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPIs) son un grupo heterogéneo de enfermedades del parénquima pulmonar que se caracterizan por grados variables de inflamación y fibrosis. Algunas EPI son secundarias a desencadenantes conocidos como enfermedades autoinmunes, neumonitis por hipersensibilidad por inhalación de antígenos inhalados o estímulos ambientales, o enfermedades granulomatosas; mientras que otras no tienen causa identificada. [1]

Epidemiológicamente, la incidencia mundial de las EPIs varía entre 1 y 31,5 casos por 100 000 habitantes/año, con una prevalencia de 6,3 a 71 por cada 100 000. En América Latina, esta carga se intensifica debido a determinantes sociales y estructurales: el alcance restringido a recursos diagnósticos como TACAR de tórax, pruebas de función pulmonar y comités multidisciplinarios; y, el acceso limitado a terapias antifibróticas [2].

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más agresiva de EPI de causa desconocida, caracterizada por la acumulación de tejido fibroso a nivel de la membrana alveolocapilar provocando un deterioro irreversible de la función pulmonar. La FPI se asocia con una elevada mortalidad, siendo la mediana de supervivencia al diagnóstico de entre 3 y 5 años [3]. La patogénesis de la FPI incluye un daño alveolar recurrente y una respuesta inflamatoria que conduce a la fibrogénesis.

La fibrosis pulmonar progresiva (FPP) es un término general utilizado para describir el comportamiento de ciertas enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) que presentan una evolución desfavorable, caracterizada por el empeoramiento de los síntomas respiratorios, la progresión de las alteraciones radiológicas y el deterioro de la función pulmonar, evaluado mediante la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono

(DLCO). Esta evolución puede observarse en diversas EPI no FPI, como las asociadas a enfermedades autoinmunes, la neumonitis por hipersensibilidad, las neumoconiosis y las EPI inclasificables, entre otras. [4]

Se ha demostrado que el tratamiento oportuno con medicamentos como pirfenidona y nintedanib retarda el deterioro de la función pulmonar y prolonga la supervivencia de los pacientes. [1, 5-8].

La pirfenidona, un agente anti proliferativo autorizado para el tratamiento de la FPI, actúa inhibiendo múltiples procesos biológicos que contribuyen a la fibrosis. [4] El nintedanib, un inhibidor intracelular de las tirosinquinazas, es un tratamiento aprobado para la FPI y la FPP. La eficacia, seguridad y tolerabilidad de ambos fármacos se han evaluado y comprobado en varios ensayos clínicos. [7, 9]

En Argentina, la ANMAT aprobó el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI leve a moderada, sin restringir su indicación según el valor de FVC. También la ANMAT autorizó el tratamiento con nintedanib para pacientes con FPI, independientemente de su gravedad y para pacientes con FPP. Por lo tanto, estas indicaciones figuran en la información de prescripción aprobada por la ANMAT, y no constituyen un uso fuera de etiqueta (“off label”).

El presente documento respalda el uso de ambos tratamientos con una robusta justificación científica, buscando aportar evidencia de efectividad y referencias bibliográficas actualizadas. Con este objetivo, se organiza en dos secciones principales: “Epidemiología y carga de enfermedad e Indicaciones de tratamiento” y “Evidencia actual para uso de antifibróticos en EPIs en Argentina”.

Epidemiología y Carga de Enfermedad de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales

Las EPIs comprenden un grupo heterogéneo de más de 200 entidades caracterizadas por inflamación y/o fibrosis del parénquima pulmonar. Su distribución epidemiológica es sumamente variable entre regiones, reflejando diferencias en exposiciones ambientales, genética, capacidad diagnóstica y criterios clasificatorios. A nivel global, la incidencia de las EPIs oscila entre 1 y 31,5 casos por cada 100.000 personas por año, y la prevalencia entre 6,3 y 71 por cada 100.000 habitantes [2,10,11].

En América Latina, la carga de enfermedad por EPIs está amplificada por determinantes sociales y estructurales. Entre 1990 y 2013, los años de vida perdidos por EPIs crecieron un 86 %, situándolas entre las 50 principales causas de mortalidad global [2]. En Brasil, estudios que extrapolan datos de prevalencia de FPI en regiones altamente pobladas sugieren que podría haber hasta 2 millones de personas afectadas en el país, aunque con una marcada sobrerepresentación en registros clínicos [2]. La falta de acceso a TACAR de tórax, espirometría, discusión multidisciplinaria y terapias antifibróticas, sumada a la exposición ocupacional a polvos minerales y contaminantes, acentúa la progresión de la enfermedad y su carga humana y económica [2].

En cuanto al fenotipo progresivo, conocido como fibrosis pulmonar progresiva (FPP), se estima que entre un 13 % y un 40 % de los pacientes con EPI desarrollan esta evolución a pesar del tratamiento estándar. Este patrón se caracteriza por deterioro funcional, progresión radiológica y empeoramiento sintomático. Las tasas de prevalencia para FPP no relacionada con FPI van de 6,9 a 70,3 por cada 100.000 personas, con incidencias de 2,1 a 32,6 por 100.000 personas/año [12,14].

Impacto en la calidad de vida y carga de enfermedad

El impacto de las EPIs en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es profundo y multifacético. La disnea, la fatiga crónica, la tos persistente y el deterioro funcional progresivo afectan significativamente las actividades de la vida diaria, la participación social, la independencia y la capacidad laboral. Estudios utilizando instrumentos específicos como el cuestionario K-BILD han mostrado que los pacientes con puntuaciones por debajo de 50 presentan una mediana de supervivencia de solo dos años, comparado con más de cinco años en aquellos con mejor percepción de su estado de salud [13].

En un estudio realizado en Alemania, el puntaje medio de K-BILD fue de 53,6, reflejando una afectación moderada a severa de la CVRS. Este deterioro se asoció con menor capacidad vital forzada (FVC) y mayor número de comorbilidades [15]. En Latinoamérica, si bien existen menos estudios formales, los informes clínicos sugieren un patrón similar, agravado por retrasos diagnósticos, ausencia de cobertura para terapias antifibróticas y barreras geográficas y económicas para el acceso a centros especializados.

Además del impacto clínico y humano, las EPIs progresivas imponen una elevada carga económica. Los pacientes con FPP tienen tasas más altas de hospitalización, exacerbaciones, consultas de urgencia y dependencia de oxigenoterapia crónica. También se documentan pérdidas de empleo, necesidad de cuidados informales por parte de familiares y deterioro del bienestar psicológico del entorno social del paciente [14].

Indicaciones de tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de FPI, debe iniciarse el tratamiento antifibrótico. Disponemos actualmente de dos fármacos aprobados: pirfenidona y nintedanib [16,18]. La elección se realiza en función de riesgos, medicación concomitante y antecedentes del paciente [4,17,19].

En cuanto al tratamiento en EPI fibrótica no FPI, debe considerarse el uso de antifibróticos cuando se cumplan los criterios de progresión (FPP), a pesar del tratamiento adecuado acorde a la causa de la enfermedad [4,21]. El nintedanib se encuentra autorizado para el tratamiento de FPI y FPP. [4,16]

La dosis recomendada de nintedanib es de 150 mg cada 12 hs, siendo la diarrea el efecto adverso (EA) más frecuente, cuya intensidad suele ser leve a moderada, obligando a suspender el tratamiento en menos de 5% de los casos. [4] La reducción de dosis a 100 mg cada 12 hs, es

una opción válida hasta el control de síntomas, momento en que deberá intentarse el restablecimiento de la dosis óptima [3, 20]. El uso de antidiarreicos como loperamida y la introducción en la dieta de harina de algarroba puede minimizar dicho EA. La hiporexia y pérdida de peso, náuseas, vómitos y alteraciones de la función hepática, son otros efectos secundarios a tener en cuenta [4,21-22].

Las principales contraindicaciones del nintedanib, son la hipersensibilidad al fármaco, al maní, la soja o algún excipiente. Así mismo, se debe tener precaución en pacientes con diátesis hemorrágica, insuficiencia hepática grave, anticoagulación crónica o cirugía abdominal reciente [3-4,20].

En cuanto a la pirfenidona, aprobada para el tratamiento de la FPI, la dosis utilizada de 2403 mg/día dividida en tres tomas coincidentes con las comidas, ha demostrado EA leves, y en no más de 5% de los casos es necesaria la suspensión de la droga. [19] Los más frecuente son de tipo gastrointestinal (dispepsia, náuseas, anorexia y pérdida de peso), así como rash cutáneo por fotosensibilidad y alteraciones de la función hepática. En este caso, también, la suspensión o reducción de dosis (no menos de 1602 mg/ día) de forma transitoria, puede ser una estrategia hasta que cesen o se minimicen los EA. [3,20] El uso de procinéticos o inhibidores de la bomba de protones puede ayudar en el control de los síntomas. El omeprazol interactúa con la pirfenidona, por lo que se aconseja evitarlo. Para minimizar las reacciones cutáneas, se recomienda el uso de cremas solares con alto nivel de protección y cubrir las zonas fotoexpuestas. [3,19-20]

Las contraindicaciones más significativas, para el uso de pirfenidona son la hipersensibilidad al fármaco o sus excipientes, el uso concomitante de fluvoxamina y la hepatopatía o nefropatía grave. Existen fármacos que aumentan la exposición de la pirfenidona, como la ciprofloxacina, amiodarona, fluconazol y fluoxetina o paroxetina, y otros que reducen su eficacia, como la rifampicina o el uso concomitante de tabaco. Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo [5,7].

No existe evidencia sobre el efecto del tratamiento antifibrótico aislado en pacientes con FPP con patrón de NIU (Neumonía Intersticial Usual), como podrían ser aquellos con AR o NH fibrótica. [22-23] La guía de recomendación de expertos de Rajan y col., sugiere el inicio con inmunosupresores y luego de 3-6 meses, valorar el comienzo del antifibrótico. [24] Si bien se considera seguro el uso conjunto de ambas terapias, se recomienda control de la función hepática y el hemograma de forma más frecuente en este grupo de pacientes, mensual los primeros 3 meses y luego cada 3 meses. [23,25].

Referencias

1. Xinya Wang, Xinrui Xia, Yihan Hou, Huaizhe Zhang, Wenyang Han, Jianqi Sun and Feng Li. Diagnosis of early idiopathic pulmonary fibrosis: current status and future perspective. *Respiratory Research* (2025) 26:192.
2. Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):4.

3. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST. PMID: 30168753.
4. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Streck, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayeze Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouros, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moises Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura, and Kevin C. Wilson. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 205 Number 9 May 2022
5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584. Epub 2014 May 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782. doi: 10.1056/NEJMc150012. PMID: 24836310.
6. 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: 2083-2092.
7. Lisa Lancaster, Bruno Crestani, Paul Hernandez, Yoshikazu Inoue, Daniel Wachtlin, Lazaro Loaiza, Manuel Quaresma, Susanne Stowasser, Luca Richeldi. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Resp Res* 2019;6:e000397. doi:10.1136/bmjresp-2018-000397
8. Jürgen Behr, Antje Prasse David Pittrow, Hubert Wirtz, Dirk Koschel, Matthias Held, Jens Klotsche, Stefan Andreas, Martin Claussen, Christian Grohé, Henrike Wilkens, Lars Hagmeyer, Dirk Skowasch, Joachim F. Meyer, Joachim Kirschner, Sven Gläser, Nicolas Kahn, Tobias Welte, Claus Neurohr, Martin Schwaiblmair, Thomas Bahmer, Tim Oqueka, Marion Frankenberger and Michael Kreuter. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902279
9. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med*. 2016 Apr;113:74-9. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26915984.
10. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 4;8:751181. doi: 10.3389/fmed.2021.751181. PMID: 34805219; PMCID: PMC8599270.
11. Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res*. 2023 Jun;10(1):e001291. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001291. PMID: 37308252; PMCID: PMC10277538.
12. Montero IE, Hernandez-Gonzalez F, Sellares J. Epidemiology and Prognosis of Progressive Pulmonary Fibrosis: A Literature Review. *Pulm Ther*. 2025 Jun 16. doi: 10.1007/s41030-025-00302-5. Epub ahead of print. PMID: 40522429.
13. Rautajoki T, Rantala HA, Sutinen E, Saarto T, Rajala K, Pesonen I, Hollmen M, Myllärniemi M, Lehto JT. Health-related quality of life measured with K-BILD is associated with survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2024 Sep 30;24(1):480. doi: 10.1186/s12890-024-03303-3. PMID: 39350048; PMCID: PMC11443770.

14. Cottin V, Teague R, Nicholson L, Langham S, Baldwin M. The Burden of Progressive-Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 1;9:799912. doi: 10.3389/fmed.2022.799912. PMID: 35178411; PMCID: PMC8843847.
15. Szentés BL, Kreuter M, Bahmer T, Birring SS, Claussen M, Waelscher J, Leidl R, Schwarzkopf L. Quality of life assessment in interstitial lung diseases: a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respir Res*. 2018 May 25;19(1):101. doi: 10.1186/s12931-018-0808-x. PMID: 29801506; PMCID: PMC5970441.
16. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019 Oct 1;28(153):190022. doi: 10.1183/16000617.0022-2019. Erratum in: *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 13;28(154):195022. doi: 10.1183/16000617.5022-2019. PMID: 31578210; PMCID: PMC9489066.
17. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, Rodríguez-Portal JA, Valenzuela C, Ancochea J. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017 May;53(5):263-269. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2016.12.011. Epub 2017 Mar 11. Erratum in: *Arch Bronconeumol*. 2017 Nov;53(11):657-658. doi: 10.1016/j.arbres.2017.06.010. PMID: 28292522.
18. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365056.
19. 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 May 29;370(22):2083-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582. Epub 2014 May 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172. PMID: 24836312.
20. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL. PMID: 21471066; PMCID: PMC5450933.
21. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, Kheir F, Khor YH, Knight SL, Raghu G, Wilson KC, Hossain T. Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Jun;19(6):1040-1049. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC. PMID: 35499854.
22. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Kolb M; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32145830.
23. Molina-Molina M, Buendia-Roldan I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Diagnostic and Therapeutic Developments in Progressive Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2022 May;58(5):418-424. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.12.006. Epub 2022 Jan 5. PMID: 35312511.
24. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, Mohan A, Renzoni E, Mohan M, Udwadia Z, Shenoy P, Currow D, Devraj A, Jankharia B, Kulshrestha R, Jones S, Ravaglia C, Quadrelli S, Iyer R, Dhooria S, Kolb M, Wells AU. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023 Mar 30;61(3):2103187. doi: 10.1183/13993003.03187-2021. PMID: 36517177; PMCID: PMC10060665.
25. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, Reiss AB. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J*. 2022 Feb;16(2):84-96. doi: 10.1111/crj.13466. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001525; PMCID: PMC9060042.

Documento de posición de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria AAMR sobre el tratamiento con Pirfenidona y Nintedanib en Fibrosis Pulmonar : PARTE 2

Comité a cargo del desarrollo del proyecto:

Pamela Rossi. Unidad de Tisioneumonología Hospital Santojanni

Paula Gonzalo. Servicio de neumonología del Hospital jm Cullen Santa Fe

Hugo Karlen. Servicio neumonología del Hospital Municipal Dr Emilio Ferreyra- Necochea

Tamara Decima. Servicio de Neumonología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Sebastian Leiva Agüero. Unidad de neumonología de sanatorio Junin, Catamarca

Coordinadoras de la sección: Maria Otaola, Luciana Molinari

Revisores: Gabriela Tabaj, Fabian Caro, Juan Ignacio Enghelmayer

Evidencia actual para el uso de antifibróticos en enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes en Argentina

Cuando hablamos de tratamientos antifibróticos se deben considerar tres escenarios clínicos diferentes: Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), Fibrosis Pulmonar Progresiva (FPP) y enfermedad pulmonar intersticial fibrótica asociada a Esclerosis Sistémica (EPI-ES).

En la actualidad existen dos fármacos antifibróticos aprobados por ANMAT para su uso en Argentina: pirfenidona y nintedanib. Pirfenidona se encuentra aprobada por ANMAT solamente para FPI mientras que Nintedanib se encuentra aprobado para FPI, FPP y EPI-ES fibrótica. Además, recientemente fueron publicados resultados positivos de dos ensayos clínicos (FIBRONEER IPF y FIBRONEER ILD) que ofrecen evidencia sobre seguridad y eficacia de un nuevo antifibrótico (32-33). Sin embargo, dichos ensayos se encuentran en proceso de evaluación para su aprobación en cada país. A continuación, se describen los resultados de la evidencia actual sobre los tres escenarios clínicos mencionados.

1. Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI):

La FPI es la forma más común de neumonía intersticial idiopática. Se trata de una enfermedad grave, progresiva e irreversible sin un tratamiento adecuado. Es una enfermedad variable e impredecible en su evolución natural, presentando diferentes fenotipos clínicos de evolución dependiendo de factores genéticos, epigenéticos, comorbilidades y factores ambientales. Puede presentar una evolución gradual, exacerbaciones o una evolución acelerada, aunque siempre se trata de una enfermedad de curso fatal sin un tratamiento integral adecuado.

La **Pirfenidona** (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridona) es una molécula sintética biodisponible por vía oral. Regula la actividad del factor de crecimiento transformante (TGF) β y factor de necrosis tumoral (TNF- α) in vitro e inhibe la proliferación de fibroblastos y la síntesis de matriz

extracelular. Fue aprobada para el tratamiento de la FPI en 2011 por la entidad regulatoria europea (EMA) y en 2014 por FDA y ANMAT.

Los ensayos clínicos pivotaes que dieron aprobación a la pirfenidona en FPI fueron los CAPACITY 1 y 2 y ASCEND (1,2).

El estudio **CAPACITY** (1) incluyó dos ensayos clínicos pareados fase 3 multinacionales doble ciego controlados contra placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la pirfenidona en FPI. Se incluyeron 779 pacientes de 40 a 80 años con FPI que se asignaron en CAPACITY 004 a tres ramas: placebo, 2403 y 1197 mg/día pirfenidona y en CAPACITY 006 a placebo y 2403mg/día. El objetivo primario fue evaluar la declinación de la capacidad vital forzada (CVF) a las 52 semanas.

En el análisis conjunto de ambos ensayos se observó que pirfenidona 2403 mg/día redujo significativamente la declinación media del porcentaje predicho de CVF en comparación con placebo (-8,5% frente a -11%, respectivamente) y disminuyó la proporción de pacientes con una disminución de la CVF mayor o igual a 10% (43,8% vs 56,2%, respectivamente). El efecto del tratamiento fue significativamente diferente a favor de pirfenidona contra placebo en la semana 12 y dichos resultados persistieron hasta la semana 52. Los resultados en el grupo de pirfenidona 1197 mg/día fueron intermedios en comparación con los de los grupos de pirfenidona 2403 mg/día y placebo.

Teniendo en cuenta que uno de los estudios CAPACITY obtuvo resultados no significativos por hallazgos no esperados en la rama placebo las entidades regulatorias solicitaron un tercer estudio. Por dicho motivo se realizó el estudio **ASCEND** (2) que fue un ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración que incluyó 555 pacientes con FPI (FVC $\geq$ 50% y DLCO $\geq$ 30%). Los pacientes se asignaron a recibir Pirfenidona 2403 mg/día (n=278) o Placebo (n=277). El objetivo primario fue nuevamente la declinación de la CVF a la semana 52.

La disminución de la CVF fue significativamente menor con el uso de pirfenidona siendo -235 ml en el grupo pirfenidona y -428 ml en el grupo placebo, respectivamente. Observando una diferencia absoluta de 193 ml y relativa de 45,1% en la declinación de CVF. Por otro lado, la proporción de pacientes que tuvieron una disminución de 10% de la CVF o que fallecieron se redujo en un 47,9% en el grupo de pirfenidona contra placebo. Por último, la pirfenidona redujo el riesgo relativo de muerte y/o progresión en un 43% (HR 0,57; [IC] 0,43 a 0,77; P<0,001)

En un estudio post hoc (3) utilizando datos combinados de los ensayos CAPACITY y ASCEND, se analizó la eficacia de la pirfenidona en pacientes con FPI que presentan una función pulmonar más preservada al inicio del tratamiento, incluyendo a 1247 pacientes. La pirfenidona demostró ser eficaz en la ralentización de la progresión de la FPI, incluso en pacientes con una función pulmonar más preservada al inicio del tratamiento.

Por otro lado, el ensayo de extensión abierto RECAP (4), evaluó la seguridad a largo plazo de la pirfenidona en pacientes con FPI. Se incluyeron 1.058 pacientes y se observó una disminución

anual de la CVF de 144,3 ml/año indicando, al igual que en los ensayos clínicos pivotaes, una disminución en la declinación de la CVF a largo plazo y de forma sostenida evidenciando además una mediana de supervivencia de 77,2 meses (aproximadamente 6,4 años) que es superior a la reportada según la historia natural de la FPI.

Finalmente, el **RECAP** analizó también aquellos pacientes con FPI severa según una CVF <50% y/o DLCO <35% demostrando que la tasa anual de disminución de FVC fue de aproximadamente 146 mL/año, similar a la observada en pacientes con FPI leve a moderada apoyando su uso en este subgrupo de pacientes.

Los hallazgos encontrados en los diferentes estudios post hoc han demostrado la eficacia y seguridad del uso de pirfenidona en pacientes con FPI severos (CVF <50%) o con una CVF preservada (CVF mayor al 80%). *Teniendo en cuenta estos resultados y tratándose de una enfermedad grave, progresiva, irreversible y de curso fatal sin un tratamiento adecuado, siempre se debería ofrecer tratamiento antifibrótico a todo paciente con FPI.*

En cuanto a resultados acerca de sobrevida y mortalidad, análisis posteriores (5) mostraron que la pirfenidona redujo significativamente la mortalidad por todas las causas luego de 52 semanas de tratamiento (3,5% vs 6,7% con una reducción relativa de 48%) y relacionada con FPI (1,4% vs 3,2% con reducción relativa de 56%), evidenciado además que estos resultados se mantuvieron por tiempo prolongado (hasta 120 semanas). Una revisión sistemática y metaanálisis que analizaron cinco ensayos clínicos aleatorizados, comparando pirfenidona con placebo (6), evidenció que pirfenidona redujo significativamente la mortalidad general (RR 0.53; IC 95%: 0.32–0.88) la mortalidad específica por FPI (RR 0.32; IC 95%: 0.14–0.75) y el tratamiento disminuyó el riesgo de progresión de la enfermedad (RR 0.82; IC 95%: 0.73–0.92).

La expectativa de vida en pacientes con FPI tratados con pirfenidona frente a aquellos que recibieron el mejor cuidado de soporte, fue de 8,72 años (IC 95%: 7,65–10,15) contra 6,24 años (IC 95%: 5,38–7,18) lo que representa una mejora de 2,47 años (IC 95%: 1,26–4,17) a favor de la pirfenidona (7)

Otro subanálisis de los ensayos clínicos pivotaes (8) evaluó el comportamiento de los pacientes que presentaron caída significativa de la CVF $>10\%$ en los primeros 6 meses de tratamiento. *El uso continuo de pirfenidona redujo la incidencia de una nueva caída de la CVF (5.9 % vs 27.9 %) con una reducción relativa de 78.9% para dicho resultado.* En este análisis, la mortalidad fue significativamente menor en el grupo que continuó el tratamiento con pirfenidona (2,9% vs 20,6%) con una reducción relativa para el riesgo de muerte de 85.7%. *Estos hallazgos sustentan el beneficio de mantener tratamiento con pirfenidona a pesar de presentar una cierta declinación de la CVF.*

El estudio **PASSPORT** (9), fue un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, realizado en Europa para evaluar seguridad de la pirfenidona en la vida real, con un seguimiento de 12 meses. Este estudio demostró un buen perfil de seguridad con datos similares al de los ensayos clínicos pivotaes.

Respecto al uso de pirfenidona en Argentina en pacientes con FPI, un estudio multicéntrico de vida real (10) mostró una buena tolerancia a dicho fármaco, donde 30% de los pacientes presentaron eventos adversos con un perfil similar al de los ensayos clínicos. Sin embargo, la principal causa de interrupción del tratamiento no fue la presencia de efectos adversos sino la falta de entrega de pirfenidona por parte de las obras sociales y/o seguros médicos al paciente (18%). Lo más alarmante de este estudio de vida real de nuestro país, fue que dicha falta de entrega de pirfenidona se asoció significativamente con una mayor proporción de pacientes fallecidos en el grupo que no recibió la medicación en tiempo adecuado, demostrando la importancia de evitar demoras en los tratamientos por parte de los sistemas médicos de salud.

El **Nintedanib** es un inhibidor intracelular que se dirige a múltiples tirosina quinasas, incluidos los receptores del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y derivado de plaquetas (PDGF). Su uso fue aprobado por la EMA y FDA en 2014 y por la ANMAT en 2016.

Los ensayos clínicos pivotaes que dieron aprobación al nintedanib en FPI fueron el TOMORROW e INPULSIS 1 y 2 (11-12). El estudio **TOMORROW** (10) fue un ensayo fase 2, randomizado y controlado con placebo que incluyó pacientes con FPI que presentaban una CVF >50% y DLCO entre 30-79%. Los pacientes fueron asignados a 5 ramas de tratamiento: Nintedanib 50mg/día, 100mg/día, 200mg/día, 300mg/día y placebo. El end point primario fue la declinación de la CVF. El grupo de 300 mg/día se observó una declinación de 0,06 l/año comparado con 0,19 en grupo placebo. Con una reducción relativa de 68,4% en la CVF. Además, se observó una disminución en la incidencia de exacerbaciones: 2,4 vs 15,7 por 100 pacientes/año y una mejoría significativa en los puntajes de cuestionarios de calidad de vida.

Estos resultados motivaron la realización de los estudios de fase 3: **INPULSIS 1** e **INPULSIS-2** (12). Los INPULSIS 1 y 2 fueron ensayos clínicos multinacionales randomizados y controlados contra placebo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con 150 mg de nintedanib dos veces al día en pacientes con FPI. El objetivo principal fue la declinación de CVF a 52 semanas. Los resultados fueron positivos demostrando una declinación anual de FVC significativamente menor en los pacientes que recibieron nintedanib frente a placebo, siendo -114,7 ml/año (nintedanib) versus -239,9 ml/año (placebo) con una diferencia de 125,3 ml/año a favor de nintedanib en el INPULSIS 1 y una declinación de -113,6 ml/año (nintedanib) versus -207,3 ml/año (placebo) con una diferencia de 93,7 ml/año a favor de nintedanib en el INPULSIS 2 respectivamente.

Además, en INPULSIS-2 nintedanib redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones agudas (HR 0.38; IC 95%: 0.19–0.77; p=0.005), con una reducción del riesgo de 62% para dicho efecto. Este beneficio no se replicó con significancia estadística en INPULSIS-1 pero la tendencia global en el análisis de los datos agrupados fue nuevamente significativa a favor de nintedanib.

Por otra parte, **INPULSIS-ON** (13) fue un ensayo de extensión abierto de los pacientes que completaron los INPULSIS para evaluar eficacia y seguridad de nintedanib a largo plazo. En este

estudio, la tasa anual de disminución de la CVF fue de aproximadamente 87 mL, similar a la observada en los ensayos pivotaes INPULSIS. Por último, dichos resultados se mantuvieron a largo plazo con una declinación de CVF de -127 mL/año hasta 192 semanas, lo que indica una eficacia sostenida a largo plazo.

Existe mucha evidencia de vida real que apoya los resultados en cuanto a seguridad y eficacia encontrados en los ensayos clínicos.

El estudio **OASIS** (14), fue observacional, prospectivo y multicéntrico de vida real, que incluyó a 204 pacientes con FPI con un seguimiento de 12 meses aceptando una FVC variable (FVC < 50 %: 10,8 % de pacientes, FVC 50–80 %: 74,5 %, FVC > 80 %: 14,7 %). Se recopilaron datos de recursos sanitarios utilizados, tratamientos, hospitalizaciones, transporte, ayudas no sanitarias, días no trabajados y cuidados informales y se evaluaron los costos en euros. En los resultados se observó que ante una menor CVF, mayor era el costo en salud, siendo lo más costoso, los días de hospitalización debido a exacerbaciones. Estos resultados sumados al potencial beneficio del nintedanib en la reducción de exacerbaciones justifican la costo-efectividad del uso de nintedanib resaltando la importancia en la detección y tratamiento temprano de la FPI para mantener la CVF y disminuir el riesgo de exacerbaciones, aliviando además el impacto económico al sistema sanitario.

Por otro lado, nintedanib ha demostrado, al igual que pirfenidona, ser eficaz en FPI severa con una CVF < 50 % (15). En el ensayo de extensión INPULSIS- ON (12), se observó una reducción significativa en la caída de CVF siendo -62.3 mL (SD 63.1) en aquellos con FVC ≤ 50% y -87.9 mL en el grupo con FVC > 50% (SD 10.0), respectivamente.

Esto fue también observado en un estudio multicéntrico de vida real de 4 países nórdicos (16) que evaluó la eficacia de nintedanib y pirfenidona en FPI avanzada, comparando con pacientes en etapas más tempranas donde ambos fármacos mostraron eficacia en disminuir la pérdida de función pulmonar, incluso en fases avanzadas. En el grupo FPI temprana la variación anual de CVF fue -125 ml (IC 95 %: -163 a -87) y en FPI avanzada fue CVF: +28 ml (IC 95 %: -96 a +152). Respecto al riesgo de muerte o trasplante en FPI avanzada comparado con leve-moderada se observó un HR 2.39 (IC 95 %: 1.66–3.43) y para riesgo combinado de progresión + muerte y/o trasplante: HR 1.60 (IC 95 %: 1.15–2.23). Esto apoya una vez más el uso de antifibroticos, pirfenidona o nintedanib en FPI, inclusive en etapas más avanzadas de la enfermedad.

En cuanto a resultados vinculados con sobrevida y/o mortalidad relacionado al uso de nintedanib en FPI, el registro Checo **EMPIRE** (17), demostró que tanto nintedanib como pirfenidona disminuyen la mortalidad con el uso a largo plazo con reducción del riesgo de mortalidad del 55 % (HR 0.45 0.3 -0.66 p < 0.001) y una mejoría significativamente de la supervivencia a 5 años comparado con el grupo sin tratamiento (55.9 % vs. 31.5 %, p=0.002) (18).

Datos similares se evidenciaron en el registro de FPI alemán **INSIGHTS- IPF** (19) donde la tasa de supervivencia a 1 año fue 87% en el grupo tratado con antifibróticos contra 46% en el grupo sin tratamiento antifibrótico luego de 1 año, y 62% contra 21% a 2 años respectivamente demostrando además un riesgo de muerte de 37% menor en el grupo tratado con antifibróticos (HR 0.63, 95% CI 0.45; 0.87; p=0.005).

De igual manera el Registro de FPI multinacional de Europa de occidente (**eurIPFreg**) (20) mostró con 7 años de seguimiento, que la mediana de supervivencia de los pacientes con antifibróticos fue significativamente mayor (123.1 meses, RIC entre 84-162 meses) comparado con aquellos pacientes que no recibieron tratamiento (68 meses, RIC entre 54-83 meses)

Por último, el registro australiano **AIPFR** (21), evaluó pacientes con diferentes grados de severidad según la CVF y DLCO con un seguimiento mediano de 2 años (RIC entre 6 meses y 4,5 años). En este estudio, la tasa acumulada de mortalidad fue 5 % al primer año, 24 % al segundo año, 37 % al tercer año y 44 % al cuarto año. Los pacientes tratados con antifibróticos presentaron mejor supervivencia (HR 0.56; 95 % CI 0.34–0.92; p = 0.022), independientemente de la gravedad de la enfermedad según el Score de GAP.

2- Fibrosis Pulmonar Progresiva (FPP).

La FPP no es una entidad nosológica única, no es una enfermedad pulmonar intersticial difusa específica, sino el comportamiento fenotípico posible de cualquier enfermedad pulmonar intersticial fibrótica. Aunque existen varias definiciones de FPP, en el año 2022, un grupo de expertos a nivel mundial publicaron las guías internacionales sobre diagnóstico y manejo terapéutico de FPP (31) donde se define a FPP de la siguiente forma: 1-Empeoramiento de los síntomas respiratorios (aumento de disnea y tos) 2-Progresión funcional Disminución Absoluta del 5% o más en la CVF y/o disminución absoluta del 10% o más en la DLCO. 3- Progresión radiológica: aumento de la extensión de la fibrosis pulmonar en la TCAR (más reticulaciones, vidrio esmerilado asociado a fibrosis, mayor extensión de panalización y pérdida de volumen).

Se desconoce cuál es la prevalencia de FPP en cada EPI en especial, aunque se estima que podría ser entre 20-30% (22).

Respecto al tratamiento antifibrótico en FPP, existe mayor evidencia sobre el uso de nintedanib ya que los estudios clínicos sobre pirfenidona en FPP fueron terminados prematuramente por fallas en el reclutamiento (23) o bien tuvieron errores metodológicos en la elección del end point primario (24).

El estudio INBUILD (22) fue un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado por placebo que estudio la eficacia y seguridad de nintedanib contra placebo en FPP. Se incluyeron 663 pacientes con cualquier EPI fibrótica no FPI que presentaban una afectación fibrótica >10% según la TCAR de Tórax y que cumplían con criterios específicos de FPP en los últimos 24 meses. Los diagnósticos de EPI más frecuentemente incluidos fueron neumonitis por hipersensibilidad

(26,1%) y enfermedades autoinmunes (25,6%). El objetivo primario fue evaluar la CVF (ml) a 52 semanas de tratamiento. Al finalizar el estudio, la declinación de CVF fue -80,8 ml en el grupo de nintedanib y de -187,8 ml en el grupo placebo demostrando una diferencia absoluta de 107 ml y reducción relativa del deterioro de FVC de 57% menos con nintedanib vs placebo.

El mayor beneficio fue observado en pacientes con patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la TACAR de tórax, donde la reducción absoluta de la declinación con nintedanib vs placebo fue 128.2 ml/año (IC 95 %: 70.8 a 185.6) en el grupo NIU-like vs 75.3 ml/año (IC 95 %: 15.5 a 135.0) en otros patrones tomográficos. La mortalidad en la población con patrón NIU fue de 12,1% en el grupo tratado con Nintedanib vs 17.5 % en el grupo placebo (HR 0.66, IC 95 %: 0.40–1.10; p = 0.11).

El porcentaje de pacientes que tuvo una exacerbación aguda de la EPI durante el período de 52 semanas fue 7,8% en el grupo de nintedanib y 9,7% en el grupo placebo en la población total. En pacientes con patrón NIU fue de 8,3% y 12,1%, nintedanib y placebo respectivamente.

En el ensayo de extensión abierto INBUILD-ON (25) todos los pacientes recibieron nintedanib 300 mg día en dos grupos: "nintedanib continuadores" que habían recibido nintedanib en INBUILD (n ≈ 212) y "nintedanib iniciadores" los cuales habían recibido placebo y comenzaron tratamiento en INBUILD- ON (n ≈ 222). La exposición mediana a nintedanib fue de 22 meses.

El cambio medio en la CVF desde el inicio hasta semana 48 fue - 71.6 mL. En el grupo continuadores: - 128.5 mL y de - 14.8 mL en los iniciadores. A la semana 96, la CVF media cayó - 130.9 mL, - 135.3 mL en los continuadores y - 126.2 mL en los iniciadores. La declinación de la CVF > 5 % y > 10 % a 96 semanas se observaron en el 45 % y 19.1 % de pacientes, respectivamente.

El evento adverso más frecuente fue la diarrea, con una incidencia de ≈ 62 por 100 paciente-años en todo el grupo. El 90 % de los casos fue de gravedad leve o moderada. Solo el ≈ 8 % de los que tuvieron diarrea interrumpieron definitivamente el tratamiento por ese motivo. La tasa de interrupción por cualquier evento adverso fue 16.7 por 100 paciente-año. La tasa de eventos adversos graves fue de 37.2 por 100 paciente-año. El más frecuente fue neumonía (~8.3%). Eventos adversos fatales reportados fue de 9.5 por 100 paciente-años (~17.7 % de pacientes).

Respecto al uso de pirfenidona en FPP el estudio RELIEF (23) fue un ensayo Fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en Alemania. Incluyó solo 127 pacientes (64 tratados con pirfenidona y 63 con placebo) con diagnósticos de enfermedades del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad crónica y fibrosis por asbesto, entre otras enfermedades con criterios específicos de FPP. El objetivo era evaluar el cambio de la CVF a 48 semanas, pero lamentablemente el estudio tuvo una interrupción prematura por reclutamiento insuficiente. Por dicho motivo no se alcanzó con el cumplimiento del end point primario. A pesar de ello, en el análisis estadístico por imputación de datos pirfenidona demostró una disminución significativa en la declinación de la CVF hasta la semana

48 respecto a placebo (p nominal=0.043). Otros resultados secundarios no se pudieron calcular debido al pequeño tamaño de la muestra.

Aunque el estudio no ha cumplido con los resultados de su objetivo primario, el mismo aporta datos que podrían sugerir una atenuación en la progresión de la FVC en FPP no FPI con el uso de pirfenidona, aunque no existe al momento evidencia suficiente que avale su uso en este grupo de patologías.

En base a los ensayos clínicos previamente expuestos, las guías internacionales de FPP ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 recomiendan el uso de nintedanib para FPP y, ante la falta de evidencia, sugieren realizar más estudios para conocer la eficacia y seguridad de pirfenidona en esta entidad.

Finalmente, las entidades regulatorias más importantes a nivel mundial han aprobado el uso de nintedanib en FPP: FDA y EMA en 2020, luego ANMAT en 2022. Además, las guías NICE de Reino Unido consideran apropiado el uso de nintedanib.

3- EPI fibrótica asociada a Esclerosis Sistémica (EPI-ES)

En la actualidad, la EPI es la principal causa de muerte en ES (26) presentando además una alta prevalencia. Aunque la misma depende de los diferentes fenotipos de ES, diversos factores de riesgo de EPI y el método utilizado para su búsqueda, aproximadamente es de 50%.

Según la evolución natural de la enfermedad, la progresión de EPI en ES es muy frecuente sin un tratamiento adecuado. En la cohorte europea de ES (EULAR) (27), el 27% de los pacientes presentaron progresión de la EPI a 12 meses, pero hasta el 67% presentó progresión en un periodo de 5 años de seguimiento.

Aunque existen diversos tratamientos inmunosupresores y biológicos para el uso en EPI-ES que se apoyan en resultados de ensayos clínicos y/o estudios observacionales: ciclofosfamida, micofenolato mofetil, rituximab, tocilizumab, entre otros. No existe un algoritmo validado a nivel mundial sobre el tratamiento de EPI-ES.

En cuanto al uso de antifibróticos, existe mayor evidencia con el uso de nintedanib ya que al igual que en FPP, los ensayos clínicos de pirfenidona fueron afectados por la pandemia COVID-19 (SLS-III).

El estudio **SENSCIS** (28), es un ensayo clínico randomizado controlado contra placebo que evaluó el uso de nintedanib a 52 semanas en pacientes con esclerosis sistémica asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrótica (EPI-ES). Fue un ensayo clínico fase III que incluyó 576 pacientes con esclerosis sistémica y EPI fibrótica $\geq 10\%$ según la TACAR de tórax. El objetivo

primario fue analizar los resultados en CVF a 52 semanas. Es importante resaltar que en este estudio no era un requisito para la inclusión de pacientes la progresión previa de la EPI.

La Tasa anual de descenso de la CVF fue de -52.4 mL/año en el grupo nintedanib versus -93.3 mL/año en el grupo placebo, con una reducción relativa del 44% en la pérdida de CVF con nintedanib ($p = 0.04$). El beneficio fue también consistente y seguro en el subgrupo de pacientes que usaban micofenolato mofetilo (MMF) de forma concomitante. En el análisis de los objetivos secundarios, el nintedanib no demostró beneficios en las manifestaciones cutáneas ni en la calidad de vida.

En el estudio de extensión abierto, **SENSCIS-ON** (29), que evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo. Aquellos pacientes que continuaron con nintedanib presentaron una disminución en la caída de la CVF de $-189,1$ mL y aquellos que recibían placebo y comenzaron con nintedanib una disminución de CVF de $-126,4$ mL luego de 3 años de seguimiento (148 semanas) manteniendo además un mismo perfil de efectos adversos.

Por otro lado, un estudio italiano multicéntrico de vida real que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con nintedanib en pacientes con EPI-ES (30) donde el 60 % de los pacientes incluidos mostraban caída significativa de CVF en los 12 meses previos al inicio del tratamiento con antifibróticos. Luego de 12 meses de tratamiento el 44% de los pacientes estabilizó la función pulmonar (cambio de CVF de 64 ± 14 a 62 ± 19 , $p = 0,416$) y el deterioro significativo de la función pulmonar disminuyó del 60 % al 17,5 % ($p = 0,007$)

Conclusiones

Resumen sobre uso de antifibróticos en FPI:

Pirfenidona y Nintedanib son fármacos efectivos y seguros para el tratamiento de la FPI, demostrando una disminución significativa en la progresión de la enfermedad y del riesgo de muerte. Además, Nintedanib demostró reducción de las exacerbaciones agudas. Ambos fármacos mostraron ser eficaces y seguros en estudios de extensión y vida real a largo plazo en poblaciones con diversas comorbilidades y grados de severidad según CVF y DLCO basal, incluyendo pacientes severos. El beneficio en pacientes con función pulmonar preservada apoya la necesidad de iniciar tempranamente el tratamiento antifibrótico. Finalmente, siendo la FPI una enfermedad de curso progresivo, irreversible y fatal sin tratamiento adecuado y conociendo los resultados demostrados sobre la mejoría en la supervivencia, la indicación de antifibróticos debería considerarse en todos los pacientes con FPI siempre analizando cada caso individual de forma especializada. Por lo antedicho, las entidades regulatorias más importantes a nivel mundial han aprobado el uso de pirfenidona o nintedanib para FPI: FDA, EMEA. Además las guías NICE consideran costoefectivo el uso de antifibróticos en FPI y la ANMAT también los ha aprobado para su uso en Argentina desde 2014.

Resumen sobre el uso de anti fibróticos en FFP:

El Nintedanib es el único antifibrótico que ha demostrado seguridad y eficacia para su uso en FPP en base a los resultados del ensayo clínico INBULD, siendo efectivo para la reducción en la declinación de la CVF y disminución de exacerbaciones. Dichos resultados se repiten en los estudios de extensión a largo plazo. Por otro lado, pirfenidona no ha podido demostrar su eficacia y seguridad en FPP por lo que se requieren más estudios al respecto para dar una recomendación. Guías internacionales de FPP y entidades regulatorias de los países más importantes del mundo apoyan el uso de nintedanib en FPP.

Resumen sobre el uso de anti fibróticos en EPI-ES:

Existe evidencia suficiente sobre seguridad y eficacia para el uso de nintedanib en EPI fibrótica asociada a ES con una extensión tomográfica $\geq 10\%$ de la fibrosis sin tener que esperar progresión de la EPI. Además, disponemos de evidencia sobre la seguridad del uso concomitante con otros inmunosupresores y tratamientos biológicos. Los estudios de vida real apoyan los resultados de los ensayos clínicos y sobre todo, ofrecen evidencia de seguridad y eficacia a largo plazo. No existe al momento evidencia suficiente para el uso de pirfenidona en EPI-ES por lo que se requieren más estudios.

Bibliografía:

- 1- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011 May 21; 377(9779): 1760–9.
- 2- King TE Jr, Bradford WZ, CastroBernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083–2092.
- 3- Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Spirig D, Swigris JJ. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016;48(3):843–851. doi: 10.1183/13993003.019662015.
- 4- Costabel U, Albera C, Bradford WZ, et al. An openlabel extension study evaluating the longterm safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who completed CAPACITY or ASCEND (RECAP). *Respiration*. 2017;94(5):408–415.
- 5- Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and metaanalyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33–41. doi: 10.1016/S22132600(16)303265.
- 6- Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136160. doi: 10.1371/journal.pone.0136160
- 7- Fisher M, Nathan SD, Hill C, Marshall J, Dejonckheere F, Thuresson PO, Maher TM. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S17–S24. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.s3-b.s17.
- 8- Nathan SD , Albera C , Bradford WZ , Costabel U , du Bois RM, Fagan EA , Fishman RS , Glaspole I , Glassberg MK , Glasscock KF, King TE Jr , Lancaster L , Lederer DJ , Lin Z, Pereira CA , Swigris JJ , Valeyre D , Noble PW , Wells AU . Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016; 71: 429-435.
- 9- Cottin V, Flaherty KR, Colby TV, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, open-label, multicenter PASSPORT study. *Eur Respir J*. 2018 Nov;52(5):1800431. doi: 10.1183/13993003.00431-2018.

- 10- Caro FM, et al. Experiencia de la vida real con pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática en Argentina. Estudio retrospectivo multicéntrico. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(1):24–30. doi:10.1016/j.arbres.2018.06.014.
- 11- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 Aug 28;371(9):808–17. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
- 12- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071–82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
- 13- Crestani B, du Bois RM, Wuyts WA, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Eur Respir J.* 2019 Feb;53(2):1800731. doi: 10.1183/13993003.00731-2018.
- 14- Gómez AV, Rodríguez-Nieto MJ, Pérez-Ruiz E, et al. Clinical and economic burden of acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the OASIS study. *Respir Med.* 2024 Feb;191:106744. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106744.
- 15- Yoon H-Y, Wuyts W, Park S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2016;194(5):739–43. doi: 10.1007/s00408-016-9912-1.
- 16- Durham MT, Bonella F, Wijsenbeek M, et al. Outcomes of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib or pirfenidone in a real-world multicentre cohort. *Respirology.* 2021 Oct;26(10):982–8. doi: 10.1111/resp.14116.
- 17- Štefániková M, et al. The effect of nintedanib on lung functions and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life analysis of the Czech EMPIRE registry. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):154. doi:10.1186/s12890-023-02294-1.
- 18- Zurkova M, Kriegova E, Kolek V, et al. Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. *Respir Res.* 2019 Jan 21;20(1):16. doi: 10.1186/s12931-019-0977-2
- 19- Behr J, Prasse A, Wirtz H, et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* 2020 Aug;56(2):1902279. doi: 10.1183/13993003.02279-2019.
- 20- Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018 Jul 28;19(1):141. doi: 10.1186/s12931-018-0845-5.
- 21- Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh NSL, Hopkins PMA, Moodley Y, Reynolds PN, Chapman S, Walters EH, Zappala C, Allan H, Keir GJ, Hayen A, Cooper WA, Mahar AM, Ellis S, Macansh S, Corte TJ. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J.* 2017 Feb 23;49(2):1601592. doi:10.1183/13993003.015922016.
- 22- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1718–27. doi:10.1056/NEJMoa1908681.
- 23- Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a doubleblind, randomised, placebocontrolled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):476–86. doi:10.1016/S22132600(21)00054X.
- 24- Tetzlaff K, Maher TM, Wuyts W, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrosing unclassifiable interstitial lung disease (uILD): a multicentre, randomised, doubleblind, placebocontrolled phase II trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):147–57. doi:10.1016/S22132600(19)304396.
- 25- Inbuil-on
- 26- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–1815
- 27- Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1902026. doi:10.1183/13993003.020262019
- 28- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–28. doi:10.1056/NEJMoa1903076.
- 29- Tetzlaff K, Maher TM, Goh NSL, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSISON. *Arthritis Rheumatol Open Rheumatol.* 2022;4(4):e001XX. doi:10.1002/acr2
- 30- Campochiaro C, De Luca G, Lazzaroni MG, Armentaro G, Spinella A, Vigone B, Ruaro B, Stanziola A, Benfaremo D, De Lorenzis E, Moccaldi B, Bosello SL, Cuomo G, Beretta L, Zanatta E, Giuggioli D, Del Papa N, Airo P, Confalonieri M, Moroncini G, Dagna L, MatucciCerinic M. Reallife efficacy and safety of nintedanib in systemic sclerosisinterstitial lung disease: data from an Italian multicentre study. *RMD Open.* 2023;9(1):e002850. doi:10.1136/rmdopen2022002850.

- 31- Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Strek, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayez Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouros, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moises Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura, and Kevin C. Wilson. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 205 Number 9 May 2022
- 32- Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Wijsenbeek M et al. Nerandomilast in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. NEJM May 18, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2414108.
- 33- Maher T, Assassi S, Azuma A, Martinez F et al. Nerandomilast in patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. NEJM May 19, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2503643.