

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017; 17(Suppl1):e6843 doi: 10.5867/medwave.2017.6844

¿Es efectiva la pirfenidona en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática?

Autores: Alejandro Jeldres[1,2], Gonzalo Labarca[2,3,4,5]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Facultad de Medicina, Universidad San Sebastian, Concepción, Chile

[4] Departamento de Medicina Interna, Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz, Los Ángeles, Chile

[5] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Citación: Jeldres A, Labarca G. Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis?. *Medwave* 2017; 7(Suppl1):e6843 doi: 10.5867/medwave.2017.6844

Fecha de publicación: 17/1/2017

E-mail: glabarc@gmail.com

Resumen

Se ha planteado que la pirfenidona, un agente antifibrótico, podría cambiar el curso de la fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad de pronóstico ominoso y para la cual prácticamente no existen terapias efectivas. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, identificamos trece revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen nueve estudios primarios, siete de los cuales son aleatorizados y cuyos resultados se analizaron en este resumen. Extrajimos los datos, realizamos un metanálisis y preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la pirfenidona disminuye la progresión de la enfermedad y la mortalidad en la fibrosis pulmonar idiopática. Si bien se asocia a efectos adversos gastrointestinales y cutáneos frecuentes, estos en general no son severos.

Problema

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad de baja frecuencia y de etiología incierta [1]. Su pronóstico es similar al del cáncer pulmonar y hasta la última década ninguna intervención había demostrado beneficios en sobrevida [2]. Posterior al diagnóstico, la sobrevida disminuye rápidamente y varios factores, incluyendo las exacerbaciones, el tiempo de progresión de la enfermedad y el deterioro en las funciones respiratorias se asocian con un peor pronóstico [3],[4].

La pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridona) es un antifibrótico, antioxidante y antiinflamatorio de administración oral, cuyo mecanismo de acción se basa en actuar como un *scavenger* de radicales libres de hidroxilo (OH⁻) y aniones superóxidos (O⁻), llevando a la disminución de la producción de citoquinas (TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1Beta, IL-6) e inhibiendo la proliferación de fibroblastos [5]. En el año 1999 se publicó un primer

estudio que mostró mejoría en capacidad funcional, exacerbaciones y sobrevida, luego de lo cual se han realizado otros ensayos [6],[7], que llevaron a que en 2014 la FDA aprobara su uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática [8].

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tablas de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La pirfenidona disminuye la progresión de la enfermedad y la mortalidad en la fibrosis pulmonar idiopática.
- La pirfenidona tiene efectos adversos gastrointestinales y cutáneos frecuentes, aunque no severos.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos trece revisiones sistemáticas publicadas en 14 referencias [2],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21] que incluyen nueve estudios primarios, reportados en 10 referencias [6],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30], entre ellos siete estudios controlados aleatorizados publicados en ocho referencias [22],[23],[24],[25],[26],[27],[29],[30]. Dos estudios aleatorizados [30],[31] no fueron considerados en este resumen dado que la población de estudio no correspondía con la de la pregunta investigada. Esta tabla y el resumen en general están basados en los cinco estudios aleatorizados pertinentes a la pregunta.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo a las normas de la Sociedad Torácica Americana del año 2011. La edad de los pacientes fluctuó entre 20 y 80 años. Un estudio incluyó pacientes con PaO₂ ≥ 70 mmHg en reposo y SpO₂ ≤ 90% en ejercicio [25], dos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar en el último año [24],[25], mientras que otros tres los incluyeron si el diagnóstico había sido hecho en los últimos cuatro años [22],[23],[26],[27]. Tres estudios incluyeron pacientes con capacidad vital funcional entre 50 y 90% [22],[23],[26],[27], tres estudios incluyeron pacientes con DLCO > 30% [22],[23],[26],[27], dos estudios incluyeron pacientes con test de caminata en seis minutos mayor o igual a 150 m [23],[26],[27] y un estudio incluyó pacientes con VEF1/CVF > 70% [22].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios utilizaron pirfenidona como monoterapia. Tres estudios utilizaron pirfenidona en dosis de 2400 mg al día [22],[23],[26],[27] y dos estudios utilizaron pirfenidona en dosis de 1800 mg al día [24],[25]. Dos estudios administraron el tratamiento concomitante con prednisolona en dosis de menos de 10 mg al día [24],[25]. Todos los estudios compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas identificadas agruparon los desenlaces de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa y relacionada con la fibrosis pulmonar idiopática • Exacerbaciones agudas • Progresión de la enfermedad a 52 semanas (caída en CVF > o = al 10%, caída en DLCO > o = 15%, muerte) • Cambio en el test de caminata en seis minutos • Cambio en capacidad vital funcional predicha • Eventos adversos no serios (cambio en aminotransferasas y relacionados con la piel) y severos • Calidad de vida • Escala de disnea

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la pirfenidona está basada en cinco estudios aleatorizados [22],[23],[24],[25],[26],[27] que incluyeron 1567 pacientes. Todos los estudios midieron el desenlace mortalidad y cambio en capacidad vital funcional, dos estudios [24],[25] midieron el desenlace exacerbaciones agudas y cuatro estudios [22],[23],[24],[26],[27] midieron el desenlace sobrevida libre de progresión. El resumen de los resultados es el siguiente:

- La pirfenidona disminuye la mortalidad en la fibrosis pulmonar idiopática. La certeza de la evidencia es alta.
- La pirfenidona disminuye la progresión de la enfermedad en la fibrosis pulmonar idiopática. La certeza de la evidencia es alta.
- La pirfenidona podría reducir el riesgo de exacerbaciones agudas, pero la certeza de la evidencia es baja.
- La pirfenidona tiene efectos adversos gastrointestinales frecuentes, aunque no severos. La certeza de la evidencia es alta.
- La pirfenidona tiene efectos adversos cutáneos frecuentes, aunque no severos. La certeza de la evidencia es alta.

Pirfenidona para la fibrosis pulmonar idiopática				
Pacientes	Adultos con fibrosis pulmonar idiopática			
Intervención	Pirfenidona			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN pirfenidona	CON pirfenidona		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	62 por 1000	33 por 1000	RR 0,53 (0,33 a 0,84)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 29 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 10 a 41 menos)			
Progresión de la enfermedad A 52 semanas	384 por 1000	323 por 1000	RR 0,84 (0,75 a 0,94)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 61 pacientes menos por 1000 (Margen de error: de 23 a 96 menos)			
Exacerbaciones agudas	65 por 1000	35 por 1000	RR 0,54 (0,22 a 1,33)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 30 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 51 menos a 21 más)			
Eventos adversos gastrointestinales	30 por 1000	70 por 1000	RR 2,33 (1,54 a 3,52)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 40 pacientes más por 1000 (Margen de error: 16 a 76 más)			
Eventos adversos no serios piel	41 por 1000	148 por 1000	RR 3,65 (2,58 a 5,15)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 107 pacientes más por 1000 (Margen de error: 64 a 168 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN pirfenidona** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON pirfenidona** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia ($I^2 = 81\%$).

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye no efecto. Considerando el efecto sobre los otros desenlaces, la hipótesis más probable es que sí exista un efecto sobre este desenlace, pero los estudios no son capaces de demostrarlo estadísticamente por tener bajo número de eventos.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*
<p>⊕⊕⊕⊕ Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.</p>
<p>⊕⊕⊕○ Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.</p>
<p>⊕⊕○○ Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.</p>
<p>⊕○○○ Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.</p>
<p>* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'. † Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión</p>

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática.
 - Si bien los estudios evaluaron a pacientes con enfermedad leve a moderada, creemos que no es razonable extrapolar sus resultados a aquellos con formas más avanzadas de enfermedad o a aquellos con enfermedad pulmonar difusa del tipo no fibrosis pulmonar idiopática (esto considerando que dado el costo/beneficio de la terapia en pacientes con enfermedad severa es recomendable evaluar como alternativa el trasplante pulmonar).
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces seleccionados para el resumen de resultados son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de este artículo.
 - Si bien algunas revisiones otorgan un rol importante a desenlaces funcionales, la inclusión de estos no modificaría la toma de decisión, ya que sólo enfatizan que existe un beneficio claro. Por ejemplo, 108 pacientes menos sufrieron deterioro en el test de caminata en seis minutos con pirfenidona (IC 95% de 63 a 150 menos; RR 0,74 [IC 95% de 0,64 a 0,85]; certeza alta).
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Pirfenidona muestra beneficio claro sobre los desenlaces más importantes, y los efectos adversos, si bien son frecuentes, no son severos.
 - El balance entre los beneficios y riesgos es claramente favorable a la utilización de esta intervención.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- La evidencia presentada en este resumen debiera llevar a que la mayoría de los pacientes y tratantes se inclinen por su utilización.
 - Es importante discutir los efectos adversos con anticipación, y en caso de que aparezcan, abordarlos precozmente como forma de reforzar la adherencia al tratamiento.
-

Consideraciones de recursos

- Probablemente el costo sea una de las limitaciones principales en la utilización de este fármaco. Se trata de una intervención de alto costo, que además no se encuentra disponible aún en muchos países.
 - La relación costo/efectividad en los lugares en que se ha evaluado parece ser favorable [\[12\]](#). Sin embargo, en lugares en que el costo del fármaco sea elevado es deseable realizar una evaluación formal de este factor, en especial si existen recursos limitados.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Las conclusiones de nuestro resumen son concordantes con las de las revisiones sistemáticas identificadas.
 - Nuestro resumen es consistente con la principal guía clínica en esta área, la cual sugiere el uso de pirfenidona, aunque la recomendación es débil [\[31\]](#). Es muy probable que esto se deba a que no incorpora una proporción importante de la evidencia sintetizada en este artículo.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones presentadas en este resumen es muy baja, debido a la certeza de la evidencia existente.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

	Taniguchi H 2009	CAPACITY 1	CAPACITY 2	Azuma A 2005	King TE 2014	Raghu G 1999	Nagai S 2002	O'Brien K 2011	Gahl WA 2002
Jiang C 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Potts J 2013	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rochweg B 2016	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aravena C 2015	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Loveman E 2015	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spagnolo P 2010	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Pirfenidona para la fibrosis pulmonar idiopática](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud,

mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org). Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. 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 Mar 15;183(6):788-824 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic

- pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD003134 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J.* 2010 Mar;35(3):496-504 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 1;174(7):810-6 | [PubMed](#) |
 5. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Antoniou KM. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2016 Jul 1;11:11-22. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 6. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1061-9 | [PubMed](#) |
 7. Nice.org.uk. [Online]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282/documents/idiopathic-pulmonary-fibrosis-pirfenidone-pre-meeting-briefing2> [Accessed 28 November 2016]. | [Link](#) |
 8. Fda.gov. [Online]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022535s000lbl.pdf. [Accessed 28 November 2016]. | [Link](#) |
 9. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015 Apr 18;15:37. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0034-y> | [PubMed](#) |
 10. Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014 Nov 19;15:63 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 11. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med.* 2014 Feb;108(2):376-87 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015 Mar;19(20):i-xxiv, 1-336 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 26;10(8):e0136160. doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136160> | [PubMed](#) |
 14. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest.* 2016 Mar;149(3):756-66 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 15. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax.* 2013 Sep;68(9):867-79 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Feb 3;14:18 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 17. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016 Oct;40:95-103 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. Cooper K, Mendes D, Picot, J, Loveman E. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A Single Technology Appraisal. SHTAC, 2012. Available in http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0007/82591/ERGReport-09-135-01.pdf | [Link](#) |
 19. Potts J, Yogaratnam D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2013 Mar;47(3):361-7 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Pirfenidone: Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V; extract of dossier assessment; Commission No. A11-18 [online]. 12.1.2011 | [Link](#) |
 21. Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e47024 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. King TE Jr, 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 May 29;370(22):2083-92 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011 May 21;377(9779):1760-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010 Apr;35(4):821-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 25. 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 May 1;171(9):1040-7 | [PubMed](#) |
 26. CAPACITY 1. Intermune. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; study PIPF-006; clinical study report [unpublished]. 2009
 27. CAPACITY 2. Intermune. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, three-arm study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: study PIPF-004; clinical study report [unpublished]. 2009.
 28. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with

- chronic pulmonary fibrosis. Intern Med. 2002 Dec;41(12):1118-23 | [PubMed](#) |
29. O'Brien K, Troendle J, Gochuico BR, Markello TC, Salas J, Cardona H, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. Mol Genet Metab. 2011 Jun;103(2):128-34 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Gahl WA, Brantly M, Troendle J, Avila NA, Padua A, Montalvo C, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. Mol Genet Metab. 2002 Jul;76(3):234-42 | [PubMed](#) |
31. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al; American Thoracic Society.; European Respiratory society.; Japanese Respiratory Society.; Latin American Thoracic Association.. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jul 15;192(2):e3-19 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.