

Intervención de los antifibróticos en la mejora de la calidad de vida de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Intervention of antifibrotics in improving the quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Kléver Geovanny Cárdenas Chacha¹, Maria Genesis Guerrero Saraguro², Anjhy Jacqueline Herrera Sanmartín³, Angie Lizbeth León Reyes⁴, Zlapna Kathleen Osorio Avila⁵.

¹Doctor en Neumología, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0007-7808-8726/kcardenas@utmachala.edu.ec>

²Estudiante de la carrera de Medicina., Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0003-4266-4657/mguerrero7@utmachala.edu.ec>

³Estudiante de la carrera de Medicina., Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0002-3284-1755/aherrera12@utmachala.edu.ec>

⁴Estudiante de la carrera de Medicina., Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0007-5296-3596/aleon18@utmachala.edu.ec>

⁵Estudiante de la carrera de Medicina., Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0003-7023-665X/zosorio1@utmachala.edu.ec>

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica y progresiva clasificada como un tipo de EPOC. Como tratamiento para dicha enfermedad se implementan los fármacos antifibróticos, cuyo fin es reducir la formación de tejido cicatricial disminuyendo la aparición de síntomas y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Los fármacos que se encuentran disponibles en el mercado son el nintedanib y la pirfenidona. En la actualidad se han desarrollado nuevos fármacos que están en fase III como el nerandomilast, treprostinil, admilparante y bexotegast. El objetivo de este trabajo consistió en sintetizar la intervención de los antifibróticos en la mejora de la calidad de vida de pacientes con FPI, mediante revisión bibliográfica de artículos indexados Q1 y Q2 de los últimos 5 años. Cabe mencionar que los resultados demostrados por los medicamentos antifibróticos como la pirfenidona y nintedanib se han convertido en las principales alternativas para tratar la FPI, evidenciando una reducción significativa de la CVF, la función pulmonar y la mortalidad. Aunque se han explorado otros tratamientos, como ziritaxestat, zinpentraxina-alfa y pamrevlumab, sus resultados en ensayos avanzados no han validado su eficacia ni tolerabilidad. Nuevos compuestos como nerandomilast, adamilparant, treprostinil inhalado y bexotegast están mostrando resultados prometedores en ensayos clínicos, ofreciendo esperanza para el manejo de FPP. En conclusión, la FPI causa disnea persistente y fatiga, limitando la calidad de vida. Los antifibróticos pirfenidona y nintedanib retrasan su progresión. Nuevos tratamientos en investigación muestran potencial, sin embargo, los efectos secundarios pueden dificultar la adherencia, resaltando la importancia del monitoreo y manejo adecuado.

Palabras claves: Antifibróticos; fibrosis pulmonar idiopática; nintedanib; pirfenidona.

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic and progressive disease classified as a type of COPD; antifibrotic drugs were implemented as treatment, whose purpose is to reduce the formation of scar tissue reducing the appearance of symptoms and improving the quality of life of patients, those that are available on the market are nintedanib and pirfenidone, currently new drugs have been developed that are in phase III as nerandomilast, treprostinil, admilparante, and bexotegast. The aim of this work is to synthesize the intervention of antifibrotic drugs in the improvement of the quality of life of patients with IPF, by means of a bibliographic review of articles indexed Q1 and Q2 of the last 5 years. It is worth mentioning

that the results demonstrated by antifibrotic drugs such as pirfenidone and nintedanib have become the main alternatives to treat IPF, showing a significant reduction in FVC, lung function and mortality. Although other treatments have been explored, such as ziritaxestat, zinpentraxin-alpha and pamrevlumab, their results in advanced trials have not validated their efficacy and tolerability. New compounds such as nerandomilast, adamilparant, inhaled treprostinil and bexotegast are showing promising results in clinical trials, offering hope for the management of IPF. In conclusion, IPF causes dyspnea, persistent and fatigue, limiting quality of life. The antifibrotic drugs pirfenidone and nintedanib slow its progression, although new investigational treatments show potential, however, side effects may hinder adherence, highlighting the importance of adequate monitoring and management.

Keywords: Antifibrotics; idiopathic pulmonary fibrosis; nintedanib; pirfenidone.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es un tipo de enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), patología crónica y progresiva de alto impacto clínico, que se caracteriza por la formación de tejido cicatricial a nivel pulmonar, lo que produce una disminución acentuada de la función respiratoria y una reducción de la calidad de vida. Las causas son complejas y no totalmente comprendidas, pero se determinan múltiples factores de riesgo entre ellos demográficos, ambientales (como la inhalación de partículas contaminantes, exposición ocupacional, inhalación de químicos), predisposición genética, tabaquismo (se relaciona con la alteración del ADN), exposición a agentes virales (Epstein-Barr, citomegalovirus, virus herpes humano tipo 7 y virus de herpes humano tipo 8), entre otros (Aggarwal et al., 2023).

Los síntomas como la ansiedad, tos crónica, fatiga y disnea están relacionados estrechamente con el deterioro emocional y físico de los pacientes, los cuales, en conjunto a las comorbilidades, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la hipertensión y las neoplasias pulmonares, empeoran la evolución clínica y complican el manejo terapéutico (Yoshikawa et al., 2020).

Se han implementado como parte del tratamiento para FPI los fármacos antifibróticos, cuyo fin es reducir la formación de tejido cicatricial disminuyendo la aparición de síntomas, y por consiguiente, mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los fármacos que se encuentran disponibles en el mercado son el nintedanib, inhibidor de vías de señalización de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); y la pirfenidona; inhibidor de la proliferación de los fibroblastos. No obstante, existen nuevos fármacos que se encuentra en fase III como el Nerandomilast, un inhibidor predilecto de la fosfodiesterasa 4B; treprostinil por vía inhalatoria, agonista de la prostaciclina; admilparante, antagonista de los receptores del ácido lisofosfatídico; y bexotegast, inhibidor selectivo de las integrinas $\alpha v \beta 6$ y $\alpha v \beta 1$ (Cottin et al., 2024).

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo sintetizar la intervención de los antifibróticos en la mejora de la calidad de vida de pacientes con FPI, las cuales se evidencian en la literatura científica y médica disponible hasta el momento.

Marco Teórico

Con una supervivencia media de 3 a 5 años desde el momento del diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), el enfoque terapéutico se basa significativamente durante el último decenio en terapias antifibróticas, específicamente en el uso de pirfenidona y nintedanib que cumplen funciones antifibróticas y antiinflamatorias. La pirfenidona inhibe la síntesis de colágeno, reduce la actividad del TGF- β y regula el crecimiento de fibroblastos. Nintedanib modula la señalización de FGF, VEGF y PDGF. Estos fármacos demuestran no únicamente ralentizar la progresión clínica, actuando en diversas vías moleculares que se

encuentran implicadas en la fibrosis pulmonar, sino afectar de manera positiva en la calidad de vida de cada uno de los pacientes.

Actualmente hay avances en el tratamiento de FPI con nuevos fármacos antifibróticos en estado de valoración, dando un paso significativo y ampliando las alternativas terapéuticas. Algunos de estos medicamentos se encuentran en fase 3 y 2b, como el nerandomilast, encargado de inhibir la fosfodiesterasa 4B, el admilparant, un inhibidor de receptores de ácido lisofosfatídico, el treprostinil por inhalación actúa inhibiendo prostaciclina y el bexotegrat es un antagonista selectivo dual de las integrinas $\alpha\text{v}\beta 6$ y $\alpha\text{v}\beta 1$ (Cottin et al., 2024). Se determinó que nerandomilast mejora la función pulmonar, distensibilidad y rigidez, además de que inhibe algunos biomarcadores relacionados con la patología, disminuye proteína OPN y es capaz de revertir los efectos de genes expresados por la bleomicina. Todo esto en conjunto mejora el pronóstico de la FPI (Reininger et al., 2024).

Estos mismos antifibróticos buscan mitigar síntomas, preservar la función pulmonar, reducir sustancialmente la tasa de disminución de la capacidad vital forzada (FVC) y el riesgo de exacerbaciones agudas en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Aunque es crucial considerar los evidentes beneficios, los pacientes pueden presentar efectos secundarios de tipo dermatológico y/o gastrointestinal, por lo que se necesita tener un cuidado balance entre el tratamiento y el impacto en la calidad de vida (Chang et al., 2023).

Además, algunos biomarcadores como las proteínas surfactantes SP-A, SP-D y KL-6, son de utilidad para la monitorización a la respuesta del manejo antifibrótico, los cuales proporcionan un medio favorable para la evaluación de la eficiencia en la respuesta del tratamiento y pronóstico (Spagnolo et al., 2020).

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos indexados de los últimos cinco años en bases de datos como PubMed. Se utilizaron Encabezados de Términos Médicos (MESH) para la búsqueda de información, tales como "Antifibróticos", "Fibrosis pulmonar idiopática", "Pirfenidona y Nintedanib" y "Nuevas terapias antifibróticas". Se implementó la herramienta digital Scimago como filtro para las publicaciones, siendo las de primera y única elección las que tenían asignado Cuartil 1 o Cuartil 2. Además, se implementaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar fuentes relevantes que sirvieran de base para la investigación.

Criterios de inclusión: artículos de revisión, de revisión sistemática, estudios experimentales, metaanálisis y literatura dentro de los últimos 5 años; publicaciones en revistas indexadas; literatura científica en español e inglés e investigaciones realizadas en humanos. Una vez aplicados los criterios de inclusión, se obtuvieron 192 resultados.

Criterios de exclusión: Artículos incompletos, investigaciones que no tengan asignado Q1 o Q2, artículos con información no relevante para la investigación. Al implementar los criterios de exclusión, se obtuvo como resultado una base bibliográfica constituida por 17 artículos indexados.

Resultados

Las distintas bibliografías de donde se ha recolectado los datos nos han permitido identificar que la FPI es una enfermedad compleja cuya etiología involucra factores demográficos, ambientales y genéticos. La exposición a partículas contaminantes, químicos y agentes virales, junto con predisposiciones genéticas y hábitos como el tabaquismo, el desarrollo de tejido cicatricial pulmonar que caracteriza esta patología (Benegas et al., 2022).

Dentro de los síntomas predominantes, se encuentra la tos crónica, la disnea y la fatiga, que terminan afectando directamente el bienestar físico y emocional de los pacientes. Estas manifestaciones, junto con las comorbilidades como ERGE, hipertensión y neoplasias

pulmonares, complican el manejo clínico y reducen la capacidad funcional y la calidad de vida (Aggarwal et al., 2023).

Hasta la fecha, los medicamentos antifibróticos como la pirfenidona y nintedanib se han convertido en las principales alternativas para tratar la fibrosis pulmonar idiopática. Su funcionamiento exacto aún no se comprende por completo, pero en la mayoría de los casos, ambos brindan resultados clínicamente similares.

El nintedanib se basa en los resultados de ensayos multicéntricos, donde se ha demostrado una reducción significativa en la tasa de disminución de la CVF, la función pulmonar y la reducción no significativa en la mortalidad. Su acción se basa en inhibir múltiples vías de señalización. Dentro de las más importantes encontramos al PDGFR (Receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas). Este estimula la proliferación y la migración de fibroblastos permitiendo el depósito excesivo de la matriz extracelular. Otra vía de señalización es el FGFR, que participa en la proliferación y activación de fibroblastos. Por último, los VEGFR que promueven la angiogénesis e implicados en procesos inflamatorios que favorecen la fibrosis (Romero et al., 2022).

En el caso de la pirfenidona, se basa en ensayos clínicos aleatorizados, que han demostrado una reducción significativa de la tasa de disminución de la CVF. En pocas palabras, esto significa que la pirfenidona ayuda a enlentecer la progresión de la pérdida de la función pulmonar en pacientes que sufren de FPI (Aimo et al., 2021).

Ensayos prometedores de fase 2, los cuales fueron seguidos por importantes ensayos de fase 3 que no lograron validar un perfil favorable en términos de eficacia y tolerabilidad. Esto incluye estudios realizados con ziritaxestat, un inhibidor de la autotaxina-1, así como con zinpentraxina-alfa (una forma recombinante de la pentraxina-2) y el anticuerpo monoclonal pamrevlumab, que se dirige al factor de crecimiento del tejido conectivo. Sin embargo, actualmente se están investigando compuestos más recientes que muestran resultados alentadores en ensayos controlados aleatorizados de fase 3 o fase 2b. Entre estos se encuentran: nerandomilast, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4B; adamilparant, un antagonista del receptor del ácido lisofosfatídico; treprostinil por vía inhalatoria, un agonista de la prostaciclina; y bexotegrast, un inhibidor dual selectivo de las integrinas $\alpha\text{v}\beta 6$ y $\alpha\text{v}\beta 1$. En la actualidad, nerandomilast, adamilparant, treprostinil inhalado y AP01 (pirfenidona) inhalada se están evaluando en pacientes con fibrosis pulmonar progresiva (FPP) (Cottin et al., 2024).

Algunos estudios sugieren que la FPI no es el único fenotipo de fibrosis pulmonar que presenta desregulación de la matriz extracelular, lo que significa que el efecto beneficioso de los antifibróticos podría ser extensivo a otras patologías del mismo espectro. Por otro lado, los pacientes tratados con terapia antifibrótica muestran efectividad en reducir la tasa de pérdida de función pulmonar (Finnerty et al., 2019).

Discusión

Los fármacos antifibróticos como la pirfenidona y el nintedanib, han mejorado significativamente el tratamiento de la FPI, al retardar la progresión de la enfermedad y reducir los riesgos asociados. Sin embargo, se requiere una investigación exhaustiva para determinar su impacto directo en la calidad de vida, particularmente en diversas poblaciones durante un periodo prolongado de tiempo.

Flaherty et al. (2019) examinaron subgrupos del ensayo INPULSIS sobre nintedanib y encontraron que la FVC se conservó de manera constante, lo que se compara con una mayor capacidad funcional. Estos resultados coinciden en los hallazgos de Caro et al. (2019) en el ensayo ASCEND sobre pirfenidona, que también mostró una disminución significativa en el descenso de la FVC. Los estudios sugieren efecto indirecto en la calidad de vida a través de la estabilización clínica. Flaherty et al. destacan que evitar los brotes graves en pacientes

tratados con nintedanib puede ser un factor crucial para mejorar el bienestar subjetivo, lo que a fondo en los estudios sobre pirfenidona.

Por otro lado, Cox et al. (2020) utilizan herramientas como el St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) para evaluar directamente las percepciones de los pacientes sobre su calidad de vida. El análisis mostró mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, aunque hay beneficios en síntomas específicos, como la enfermedad y la tos persistentes. Esto se contrasta con los hallazgos de Amati et al. (2023), quienes destacan que los efectos adversos como molestias gastrointestinales (pirfenidona) y problemas hepáticos (nintedanib), pueden tener un efecto negativo en la adherencia al tratamiento.

Castelino, F. V., & Adegunsoye, A. (2024) mencionan que un estudio en fase II de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, nerandomilast solo o junto con un tratamiento antifibrótico estándar, demostró la capacidad de prevenir el deterioro de la función pulmonar durante un periodo de 12 semanas, manteniendo un nivel adecuado de seguridad y tolerabilidad. Actualmente, el estudio en fase III FIBRONEER-ILD está examinando la seguridad y eficacia de nerandomilast tanto solo como en combinación con nintedanib, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, incluidos aquellos con fibrosis vinculada a enfermedades autoinmunes.

Además, el análisis retrospectivo de Dempsey et al. (2019) sugiere que los antifibróticos están asociados con una reducción en las tasas de hospitalización y mortalidad, beneficios que podrían traducirse en una mayor estabilidad emocional para los pacientes.

Finalmente, desde una perspectiva económica y de accesibilidad, los altos costos de los antifibróticos limitan su uso, especialmente en países con recursos sanitarios limitados. Este factor puede exacerbar la percepción negativa de la calidad de vida en pacientes que enfrentan barreras financieras para acceder al tratamiento, una dimensión raramente considerada en ensayos clínicos.

Conclusiones

La enfermedad pulmonar idiopática es una enfermedad pulmonar crónica, la cual es de origen desconocido. Esta FPI causa tos seca y persistente, fatiga, debilidad, dolor torácico, acropaquia y pérdida de peso, limitando la capacidad de los individuos para realizar las actividades diarias. Existe el manejo para FPI, el cual se ha clasificado mediante fármacos antifibróticos como pirfenidona y nintedanib, los que han sido clínicamente favorecedores, demostrando eficacia para retardar la progresión de la enfermedad.

El objetivo es sintetizar la intervención de los antifibróticos en la mejora de la calidad de vida de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), basándose en la literatura científica y médica disponible. Sumado a esto, se han realizado estudios donde, a pesar de los fracasos en ensayos de fase 3 y fase 2 con terapias previas para la FPI, nuevos compuestos como ziritaxestat, zinpentraxina-alfa, pamrevlumab, así también como el nerandomilast, adamilparant, treprostini inhalado y bexotegast, los cuales muestran un potencial prometedor. Los estudios han reportado resultados con mejoras limitadas en indicadores subjetivos como los síntomas respiratorios y el bienestar emocional. Sin embargo, los efectos adversos como náuseas, vómitos y disfunción hepática pueden reducir el cumplimiento del tratamiento y afectar negativamente la calidad de vida, lo que enfatiza la importancia de un sistema de monitoreo cercano y estrategias para manejar estas complicaciones.

Conflictos de intereses

Los autores del presente trabajo declaran que no existen conflictos de intereses.

Referencias

- Aimo, A., Spitaleri, G., Nieri, D., Tavanti, L. M., Meschi, C., Panichella, G., Lupón, J., Pistelli, F., Carrozzi, L., Bayes-Genis, A., & Emdin, M. (2022). Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis and beyond. *Cardiac Failure Review*, 8, e12. <https://doi.org/10.15420/cfr.2021.30>
- Aggarwal, K., Arora, S., & Nagpal, K. (2023). Pulmonary fibrosis: Unveiling the pathogenesis, exploring therapeutic targets, and advancements in drug delivery strategies. *AAPS PharmSciTech*, 24, 152. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02618-4>
- Amati, F., Stainer, A., Polelli, V., Mantero, M., Gramegna, A., Blasi, F., & Aliberti, S. (2023). Efficacy of pirfenidone and nintedanib in interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7849. <https://doi.org/10.3390/ijms24097849>
- Benegas Urteaga, M., Ramírez Ruz, J., & Sánchez González, M. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Radiología*, 64(Suppl 3), 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.10.009>
- Caro, F. M., Alberti, M. L., Campins, F., Enghelmayer, J. I., Fernández, M. E., Lancellotti, D., Papucci, T., Sebastiani, J. A., & Paulin, F. (2019). Experiencia de la vida real con pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática en Argentina. Estudio retrospectivo multicéntrico. *Archivos de Bronconeumología*, 55(2), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.06.014>
- Castelino, F. V., & Adegunsoye, A. (2024). Potential of phosphodiesterase 4B inhibitors in the treatment of interstitial lung disease associated with autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/yg6rck>
- Cottin, V., & Valenzuela, C. (2024). Evidence from recent clinical trials in fibrotic interstitial lung diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 30(5), 484–493. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001089>
- Cox, I. A., Borchers Arriagada, N., de Graaff, B., Corte, T. J., Glaspole, I., Lartey, S., Walters, E. H., & Palmer, A. J. (2020). Health-related quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 29(158), 200154. <https://doi.org/10.1183/16000617.0154-2020>
- Chang, C. Y., Wei, Y. F., Chen, C. Y., Lai, Y. C., Hu, P. W., Hung, J. C., Chu, C. H., & Chuang, H. T. (2023). Real-world experience on the effectiveness and safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan. *Frontiers in Medicine*, 10, 1242260. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1242260>
- Dempsey, T. M., Sangaralingham, L. R., Yao, X., Sanghavi, D., Shah, N. D., & Limper, A. H. (2019). Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(2), 168–174. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0456OC>
- Finnerty, J. P., Ponnuswamy, A., Dutta, P., Abdelaziz, A., & Kamil, H. (2021). Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 411. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01783-1>
- Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., Richeldi, L., Kolb, M., Tetzlaff, K., Stowasser, S., Coeck, C., Clerisme-Beaty, E., Rosenstock, B., Quaresma, M., Haeufel, T., Goeldner, R.-G., Schlenker-Herceg, R., Brown, K. K., & INBUILD Trial Investigators. (2019). Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *The New England Journal of Medicine*, 381(18), 1718–1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>

- Moss, B. J., Ryter, S. W., & Rosas, I. O. (2022). Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Review of Pathology*, 17, 515–546. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042320-030240>
- Reininger, D., Fundel-Clemens, K., Mayr, C. H., Wollin, L., Laemmle, B., Quast, K., Nickolaus, P., & Herrmann, F. E. (2024). PDE4B inhibition by nerandomilast: Effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells. *British Journal of Pharmacology*, 181(23), 4766–4781. <https://doi.org/10.1111/bph.17303>
- Romero, Y., Balderas-Martínez, Y. I., Vargas-Morales, M. A., Castillejos-López, M., Vázquez-Pérez, J. A., Calyeca, J., Torres-Espíndola, L. M., Patiño, N., Camarena, A., Carlos-Reyes, Á., Flores-Soto, E., León-Reyes, G., Sierra-Vargas, M. P., Herrera, I., Luis-García, E. R., Ruiz, V., Velázquez-Cruz, R., & Aquino-Gálvez, A. (2022). Effect of hypoxia in the transcriptomic profile of lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis. *Cells*, 11(19), 3014. <https://doi.org/10.3390/cells11193014>
- Spagnolo, P., Kropski, J. A., Jones, M. G., Lee, J. S., Rossi, G., Karampitsakos, T., Maher, T. M., Tzouveleakis, A., & Ryerson, C. J. (2020). Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. *Pharmacology & Therapeutics*, 222, 107798. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107798>
- Yoshikawa, T., Otsuka, M., Chiba, H., Ikeda, K., Mori, Y., Umeda, Y., Nishikiori, H., Kuroshima, K., & Takahashi, H. (2020). Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1), 1060. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1060-y>