

# Efectividad y seguridad de pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática

GIMÉNEZ CANDELA RM, GONZÁLEZ FREIRE L, VEIGA VILLAVARDE AB, CRESPO DIZ C

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra (España)

Fecha de recepción: 07/11/2020 - Fecha de aceptación: 25/11/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220002000012>

## RESUMEN

**Objetivo:** La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad caracterizada por una cicatrización progresiva de los pulmones provocando su deterioro a largo plazo. Su diagnóstico requiere la existencia del patrón radiológico denominado neumonía intersticial usual (NIU). Su prevalencia es mayor en hombres. Entre los síntomas principales encontramos la disnea y la tos. En la actualidad, no existe una cura conocida, sin embargo, existen diversos tratamientos antifibróticos enfocados a disminuir la progresión de esta patología y prolongar la supervivencia. El objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de la pirfenidona en esta enfermedad.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo entre enero de 2016 y diciembre de 2019. Se incluyeron 40 pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática que iniciaron tratamiento con pirfenidona.

**Resultados:** Los parámetros de función pulmonar mostraron valores mantenidos durante el periodo de estudio. Hubo mejoría de la tos. Las reacciones adversas más comunes fueron alteraciones gastrointestinales y cutáneas.

**Conclusión:** El tratamiento con pirfenidona requiere de un riguroso seguimiento por el porcentaje de pacientes que abandonó esta terapia.

Palabras clave: **Fibrosis pulmonar idiopática, pirfenidona, efectividad, seguridad, antifibrótico.**

## *Effectiveness and safety of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis*

### SUMMARY

**Objective:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease characterized by progressive scarring of the lungs causing their long-term deterioration. Its diagnosis requires the existence of the radiological pattern called usual interstitial pneumonia (UIP). Its prevalence is higher in men. Among the main symptoms, we find

dyspnea and cough. At present, there is no known cure, however, there are various antifibrotic treatments focused on slowing the progression of this pathology and prolonging survival. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of pirfenidone in this disease.

**Methods:** Retrospective descriptive study from January 2016 to December 2019.

The study included 40 patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis who started treatment with pirfenidone.

**Results:** The pulmonary function parameters showed values that were maintained during the study period. There was an improvement in the cough. The most common adverse reactions were gastrointestinal and skin disorders.

**Conclusion:** Pirfenidone treatment requires rigorous monitoring due to the percentage of patients who abandoned this therapy.

Key words: **Idiopathic pulmonary fibrosis, pirfenidone, effectiveness, safety, antifibrotic.**

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se define como una neumonía fibrosante crónica, limitada al pulmón, asociada al patrón radiológico y/o histológico de la neumonía intersticial usual (NIU)<sup>1</sup>. Es la forma más común de enfermedad intersticial pulmonar difusa (EPID)<sup>2</sup>. Presenta una prevalencia de 20 casos por cada 100.000 hombres y 13 por cada 100.000 mujeres. La supervivencia media se encuentra entre los 2 y 5 años tras la aparición de los primeros síntomas<sup>3</sup>. Se caracteriza por pérdida de la función pulmonar que clínicamente se manifiesta con un empeoramiento de la disnea y disminución de la capacidad pulmonar. En la patogenia de la enfermedad se han visto implicadas varias vías de activación a través de tirosin quinasas como factores de crecimiento endoteliales (VEGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y facto-

res de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF). Consiste en un depósito de material extracelular, principalmente colágeno, en el tejido pulmonar ocasionando su deterioro<sup>4,5</sup>.

El tratamiento de esta patología consiste en ralentizar el deterioro clínico, aliviar la sintomatología y manejar las complicaciones. Los primeros fármacos utilizados fueron la prednisona, azatioprina y n-acetilcisteína<sup>6</sup>. Actualmente, en España hay comercializadas dos nuevas moléculas para el tratamiento de la FPI: pirfenidona y nintedanib. No se ha evidenciado el descenso de la mortalidad con el uso de estos fármacos, sino la mejora en el cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada (CVF) reduciendo la progresión de la enfermedad<sup>7</sup>. En el caso del tratamiento con pirfenidona se ha visto, además, una mejoría de la tos<sup>8</sup>.

Pirfenidona fue aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2011. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la proliferación de los fibroblastos y de la síntesis de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis. Hay dos presentaciones comercializadas de pirfenidona, comprimidos de 267 mg y de 801 mg. Se inicia el tratamiento con 3 comprimidos al día de 267 mg (1 comprimido cada 8 horas) incrementando la dosis semanalmente hasta conseguir la dosificación habitual de 3 comprimidos de 267 mg cada 8 horas o 1 comprimido de 801 mg cada 8 horas (dosis total de 2403 mg diarios). Si no es tolerada por el paciente se puede disminuir a 1-2 comprimidos de 267 mg dos o tres veces al día<sup>9</sup>.

El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad y seguridad de este fármaco antifibrótico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio*

Estudio descriptivo retrospectivo de 4 años de duración, desde enero de 2016 a diciembre de 2019, que incluyó a 40 pacientes que recibieron tratamiento con pirfenidona.

### *Criterios de inclusión*

Diagnóstico de FPI mediante métodos clínicos/radiológicos y prescripción de tratamiento con pirfenidona cumpliendo los criterios de uso de los nuevos antifibróticos según la Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica (CACFT) de la comunidad autónoma.

### *Variables a estudio*

Se recogieron variables sociodemográficas (sexo, edad), método diagnóstico (TCAR – tomografía axial de alta resolución o biopsia pulmonar), test de la marcha, pruebas de función pulmonar al inicio y al final del periodo de seguimiento: FEV<sub>1</sub>, CVF, difusión libre de monóxido de carbono (DLCO), constante monóxido de carbono (KCO), disminución de tos, duración del tratamiento.

La efectividad del tratamiento se evaluó mediante la diferencia de los parámetros de función pulmonar al inicio y a los 6 meses de tratamiento.

La seguridad se evaluó mediante la observación de reacciones adversas (RA) durante el periodo de seguimiento en las Consultas Externas de Atención Farmacéutica.

Los datos fueron analizados mediante una prueba t-student tomando como significación estadística el valor de 0,05.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 40 pacientes. La mediana de edad fue de 72 (rango 51-86 años). El 72,5% (29/40) de los pacientes eran hombres. En el 90% (36/40) de los pacientes se realizó TCAR como método diagnóstico, de éstos, en el 8,33% (3/36) además se efectuó una biopsia. En el 10% (4/40) se hizo solamente la biopsia como procedimiento diagnóstico.

Para reforzar el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática se realizó el test de la marcha al 50% (20/40) de los pacientes incluidos en el estudio.

El 35% (14/40) de los pacientes que empezaron tratamiento con pirfenidona a dosis de 2403 mg diarios cambió a otro antifibrótico.

En la tabla 1 se exponen las características de los pacientes que se incluyeron en el presente estudio.

Respecto a las pruebas de función pulmonar, la mediana del cociente FEV<sub>1</sub> y CVF al inicio fue de 82,7 y de 84,0 a los 6 meses, por lo que este cociente mejoró un 1,6%. En cuanto a la KCO, al inicio de tratamiento el valor fue de 66,0 y los 6 meses de 68,3, mejorando un 3,5%. Y, por último, la DLCO empeoró un 0,27%, ya que el valor inicial fue de 37,1 y a los 6 meses de 37,0.

En las figuras 1, 2 y 3 se pueden observar los datos sobre los parámetros de función pulmonar, el FEV<sub>1</sub>/CVF, KCO y DLCO respectivamente.

El análisis estadístico (t-student) llevado a cabo sobre estas 3 variables mostró unos valores de p=0,28 para FEV<sub>1</sub>/CVF, p=0,73 para la DLCO y p=0,88 para la KCO.

En cuanto a la tos, hubo una mejoría en el 22,5% (9/40) de los pacientes.

La mediana de duración del tratamiento con pirfenidona fue de 15 meses.

El cambio de tratamiento fue debido a la falta de respuesta clínica en el 14,29% (2/14) de los pacientes y a la aparición de RA de tipo cutáneo en el 57,14% (8/14) y gastrointestinal en el 28,57% (4/14). Estos últimos, siguieron presentando intolerancia digestiva (diarrea) con el cambio de fármaco. En la figura 4 podemos observar las diversas reacciones adversas a pirfenidona. De los que continuaban tomando pirfenidona, el 7,69% (2/26) redujeron la dosis por molestias digestivas. El 25% (10/40) de los pacientes suspendieron el tratamiento antifibrótico definitivamente, el 40% (4/10) por intolerancia y el 60% (6/10) por fallecimiento.

## DISCUSIÓN

La FPI es una neumonía fibrosante crónica con mal pronóstico cuya prevalencia está en aumento. Los fármacos actuales para el tratamiento de esta patología no son curativos, sino que frenan la progresión de la enfermedad.

Una revisión sistemática y metaanálisis sobre el tratamiento farmacológico de la FPI, publicado en 2016, concluyó que la pirfenidona disminuye la progresión de la FPI mejorando los valores de la variable CVF<sup>10</sup>.

Por otro lado, un ensayo fase 3 sobre el uso de pirfenidona frente a placebo constató el descenso en la disminución de la capacidad vital forzada en los pacientes incluidos en el estudio durante los siguientes 6 meses tras el inicio de tratamiento<sup>11</sup>.

En nuestro estudio también se observó un declive en la disminución de la capacidad vital forzada puesto que la mediana del cociente FEV<sub>1</sub>/ CVF mejoró a los 6 meses de tratamiento con pirfenidona.

En un análisis exploratorio de un ensayo en fase III de pirfenidona afirmó que algunos pacientes pueden beneficiarse con el uso de este tratamiento mejorando síntomas como la tos<sup>8,12</sup>.

En nuestro estudio, la pirfenidona muestra una disminución de la tos en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con este antifibrótico.

Otra revisión sobre la efectividad de este medicamento en la FPI mostró una conservación de la función pulmonar<sup>13</sup>.

Los datos analizados en nuestro estudio muestran que se produce un acortamiento de la progresión de la enfermedad con una discreta mejoría en el cociente FEV<sub>1</sub>/CVF y la KCO y una disminución en la DLCO. El estudio estadístico llevado a cabo sobre estas 3 variables muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 1. Características de los pacientes a tratamiento con pirfenidona**

<b>Características</b>	
<b>Número de pacientes</b>	40
<b>Sexo (% , n° pacientes)</b>	
- Mujer	27,5% (11)
- Varón	72,5% (29)
<b>Edad (mediana de años, rango)</b>	72 (51-86)
<b>Método diagnóstico</b>	
- TCAR (% , n° pacientes)	90% (36)
- Biopsia (% , n° pacientes)	17,5% (7)
<b>Test de la marcha (% , n° pacientes)</b>	50% (20)
<b>Parámetros de función pulmonar</b>	
- FEV <sub>1</sub> /CVF (mediana, rango)	
Inicial	82,7 (94,5-56,4)
A los 6 meses	84,0 (98,5-65,1)
T-student	p=0,28
- KCO (mediana, rango)	
Inicial	66,0 (122,1-22,1)
A los 6 meses	68,3 (109,4-19,7)
T-student	p=0,88
- DLCO (mediana, rango)	
Inicial	37,1 (77,0-15,3)
A los 6 meses	37,0 (70,0-14,4)
T-student	p=0,73
<b>Mejoría de la tos (% , n° pacientes)</b>	22,5% (9)
<b>Mediana duración del tratamiento (meses)</b>	15
<b>Cambio de tratamiento (% , n° pacientes)</b>	35% (14)
- Ineficacia (% , n° pacientes)	14,29% (2)
- RAM cutánea (% , n° pacientes)	57,14% (8)
- RAM gastrointestinal (% , n° pacientes)	28,57% (4)
<b>Reducción dosis pirfenidona (% , n° pacientes)</b>	7,69% (2)
<b>Suspensión de tratamiento (% , n° pacientes)</b>	25% (10)

CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión libre de monóxido de carbono; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; KCO: constante de monóxido de carbono; RAM: reacción adversa al medicamento; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Según la revisión sistemática y metaanálisis nombrado anteriormente<sup>10</sup>, la RA más frecuente fue la reacción cutánea (rash).

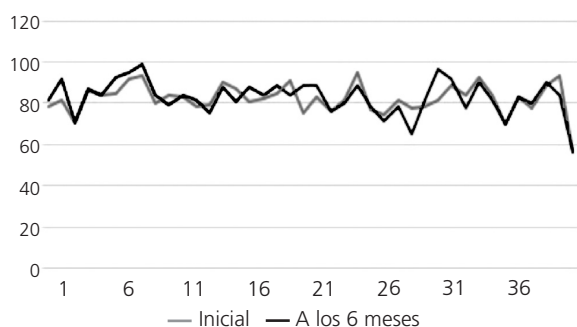
En cuanto a las RA observadas en nuestro estudio, la más habitual fue la reacción cutánea asemejándose a lo encontrado en la bibliografía analizada. Además, se confirma el perfil de seguridad descrito en la ficha técnica.

### CONCLUSIONES

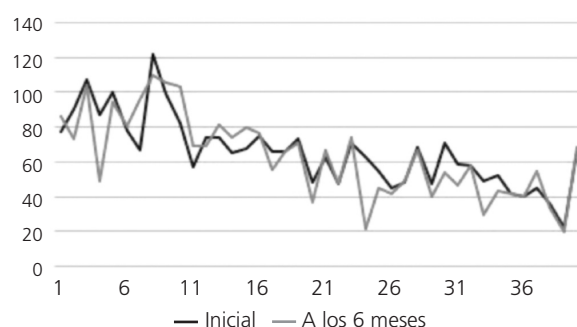
Según los resultados obtenidos, la pirfenidona presenta un perfil de seguridad que requiere de un estrecho seguimiento,

tanto en las Consultas Externas de Atención Farmacéutica como por parte del neumólogo prescriptor, dado que un importante porcentaje de pacientes ha suspendido el tratamiento por reacciones adversas asociadas a este fármaco.

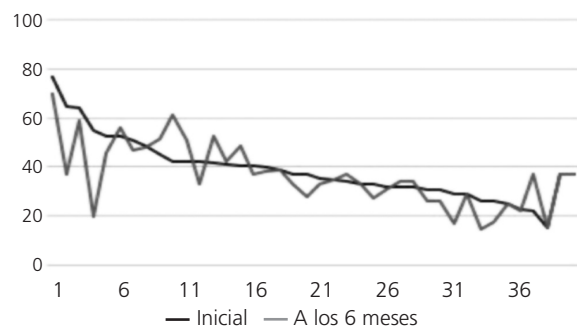
En cuanto a la efectividad de la pirfenidona, los parámetros estudiados para evaluar la capacidad respiratoria presentan valores mantenidos durante el periodo de estudio no pudiendo asegurar la ralentización de la fibrosis en el pulmón. Por otro lado, observamos mejoría clínica en los episodios de tos en un pequeño porcentaje de los pacientes.

**Figura 1. Parámetro pulmonar FEV<sub>1</sub>/CVF**

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo;  
CVF: capacidad vital forzada.

**Figura 2. Parámetro pulmonar KCO (%)**

KCO: constante de monóxido de carbono.

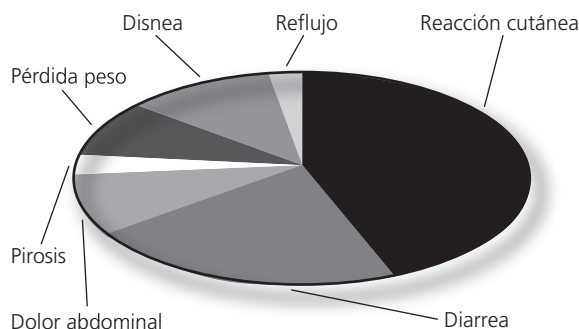
**Figura 3. Parámetro pulmonar DLCO (%)**

DLCO: difusión libre de monóxido de carbono.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz Rangel M, Lerma Gaude V, Domingo Chiva E, Sánchez Rubio F, Monteagudo Martínez N, Marco del Río J. Pirfenidona en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática: experiencia de uso. Rev. OFIL. 2017;27(5):341-345.

**Figura 4. Reacciones adversas a pirfenidona**

- Ogura T & Kitamura H. Tolerability of treatment with pirfenidone or nintedanib for pulmonary fibrosis in the real world. *Respirology* (Carlton, Vic). 2017;22(6):1051-1052.
- Marcos PJ, Montero C & González IO. Una mirada general a las enfermedades pulmonares intersticiales y una específica a la fibrosis pulmonar idiopática. *Galicia Clínica*. 2013;74(1):13-22.
- Undurraga Á. Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(3):292-301.
- Ancochea J, Antón E & Casanova A. Nuevas estrategias terapéuticas en la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(Supl 6):16-22.
- Galindo JL, Celis CA & Mejía M. Nintedanib y pirfenidona en el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática: perspectivas actuales y futuras. *Investigación Clínica*. 2018;59(4):369-385.
- Jareño Esteban JJ & Linares Asensio MJ. Fibrosis pulmonar idiopática. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la enfermedad. *Rev. Patol. Respir*. 2009;12(supl. 2):147-152.
- Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respiratory research*. 2011;12(1):143.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Esbriet. 2017 [consultado el 20/09/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111667018/FT\\_111667018.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111667018/FT_111667018.pdf).
- 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. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2016;40:95-103.
- Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Du Bois RM, Fagan EA, et al. 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(5):429-435.
- Graney BA & Lee JS. Impact of novel antifibrotic therapy on patient outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: patient selection and perspectives. *Patient related outcome measures*. 2018;9:321.
- Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, & Chaudhuri N. Real world experiences: pirfenidone and nintedanib are effective and well tolerated treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of clinical medicine*. 2016;5(9):78.