

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON PIRFENIDONA EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)

Effectiveness and Safety of Pirfenidone Treatment in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Cecilia MARTÍN

Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno
Correo-e: cecilia_mc@usal.es

Eduardo ARNÁEZ; Lucía VELASCO

UGC Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo
Correo-e: eduardo.arnaez@sespa.es, lucia.velasco@sespa.es

RESUMEN: La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una grave enfermedad pulmonar que, a día de hoy, no tiene cura. En el afán de encontrar un tratamiento efectivo para estos pacientes surge pirfenidona, primer fármaco aprobado con indicación en el tratamiento de FPI. En este estudio observacional, longitudinal, retrospectivo se pretende determinar la efectividad y seguridad de este nuevo fármaco, en la práctica clínica habitual. Para ello se evaluaron parámetros de función pulmonar e indicadores de seguridad en 16 pacientes tratados con pirfenidona en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Se observó que a los 12 meses de tratamiento: el 66,67% de los pacientes experimentó un descenso de su capacidad vital forzada (CVF) inferior al 10% de la estimada, y que, en el 45,45% de los pacientes, la enfermedad había progresado. Además, el 31,25% de los pacientes experimentó agudizaciones a lo largo del tratamiento y el 56,25% de los pacientes sufrió alguna reacción adversa (las más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales y cansancio/astenia).

Palabras clave: pirfenidona; fibrosis; pulmonar; idiopática; tratamiento; efectivo.

ABSTRACT: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a serious lung disease that, at the present time, has no cure. In an effort to find an effective treatment for these patients, pirfenidone comes up, becoming the first drug approved in IPF treatment. This observational, longitudinal and retrospective study attempts to determine the effectiveness and safety of this new drug in habitual clinical practice. Lung function parameters and safety traces were evaluated in 16 patients treated with pirfenidone in Central University Hospital of Asturias. It was observed that, after 12 months of treatment, 66,67% of patients had a decline in forced vital capacity (FVC) less than 10% of the estimated, and the disease had progressed in 45,45% of patients. In addition, 31,25% of patients had exacerbations during the treatment and 56,25% suffered any adverse event (usually gastrointestinal disease or fatigue).

Key words: pirfenidone; idiopathic; pulmonary; fibrosis; treatment; effective.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)*

Neumonía intersticial fibrosante, crónica, progresiva, limitada al pulmón, de causa desconocida (Xaubet *et al.*, 2013). Se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α o la IL-1 β (AEMPS-CIMA, InterMune, 2011). El tejido alveolar es sustituido por tejido cicatricial, el pulmón se vuelve rígido y el intercambio de oxígeno se produce con dificultad. Produce gran discapacidad y acortamiento de la expectativa de supervivencia (García *et al.*, 2012).

Aparece en adultos mayores de 50 años asociada a patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (NIU). Las manifestaciones clínicas son variables e impredecibles:

- Inicio asintomático.
- Progresión lenta con deterioro que ocasiona insuficiencia respiratoria crónica.
- Alternancia estabilidad-agudizaciones.
- Progresión rápida. (Xaubet *et al.*, 2013).

El cuadro clínico se caracteriza por disnea de esfuerzo progresiva con tos improductiva. Se auscultan estertores crepitantes y se observan acropaquias. (Xaubet *et al.*, 2013).

Es fundamental el diagnóstico diferencial, que requiere:

- Excluir otras enfermedades.
- Presencia de patrón NIU.
- Valoración multidisciplinar (neumólogos, radiólogos y anatomopatólogos). (Xaubet *et al.*, 2013).

La supervivencia media es de 2-5 años y existen factores asociados a la evolución de la enfermedad, tales como:

- >70 años.
- DLCO <40% en el momento del diagnóstico.
- ↓ Capacidad Vital Forzada (CVF) ≥10% de la estimada, en 6-12 meses.
- ↓ Difusión pulmonar de CO (DLCO) ≥15% de la estimada, en 6-12 meses.
- ↓ >50m en la prueba Distancia Caminada en 6 min. (DC6M), en 6 meses. (Xaubet *et al.*, 2013).

Hasta la comercialización de pirfenidona las opciones de tratamiento eran las siguientes:

- Farmacológico: acetilcisteína, esteroides, colchicina, ciclosporina A, azatioprina, etanercept, interferón gamma, bosentán, anticoagulantes.
- No farmacológico: oxigenoterapia, rehabilitación, trasplante pulmonar.

1.2. Pirfenidona

Pertenece al grupo de los inmunosupresores y está sujeto a seguimiento adicional.

Fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2011, convirtiéndose en el primer fármaco autorizado con indicación en el tratamiento de la FPI.

En 2014 se solicitó su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

En 2015, tras la evaluación por parte de la Comisión de Uso Racional de Medicamentos del Principado de Asturias, se emitió el dictamen por el cual se incluyó el fármaco con la siguiente recomendación: «...para el tratamiento de pacientes con firmeza diagnóstica de FPI, que presenten una CVF entre 50 y 80%

y una DLCO >35%» (CURMP-SESPA 2015). Previo a su inclusión en la GFT, 4 pacientes accedieron al fármaco a través de un programa de uso compasivo.

Mecanismo de acción

No se conoce bien. Tiene propiedades antifibróticas y antiinflamatorias en sistemas *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar (AEMPS-CIMA, InterMune, 2011).

Acciones farmacológicas

Reduce la acumulación de células inflamatorias, atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis, y el aumento de la biosíntesis y acumulo de matriz extracelular en respuesta a factores de crecimiento como TGF- β y PDGF (AEMPS-CIMA, InterMune, 2011).

Indicación y posología

Tratamiento de la FPI leve-moderada en adultos.

- 1.^a semana: 1 cápsula/8h. (801 mg/día).
- 2.^a semana: 2 cápsulas/8h. (1.602 mg/día).
- Desde 3.^a semana: 3 cápsulas/8h. (2.403 mg/día). (AEMPS-CIMA, InterMune, 2011).

Reacciones adversas

- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, anorexia.
- Fotosensibilidad.
- \uparrow Transaminasas.
- Mareos, cansancio, cefalea, pérdida de peso.
- Angioedema y agranulocitosis (post-comercialización). (AEMPS-CIMA, InterMune, 2011).

2. OBJETIVO

Evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con pirfenidona en pacientes con FPI, tratados en el HUCA desde 2012 hasta la actualidad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, de todos los pacientes con FPI que iniciaron tratamiento con pirfenidona en el HUCA desde el año 2012 hasta la actualidad, en total 16. La pauta de administración que siguieron fue la recogida en ficha técnica, anteriormente mencionada.

Se evaluaron los parámetros de función pulmonar: Capacidad Vital Forzada (CVF), Difusión Pulmonar de CO (DLCO) y Distancia Caminada en 6 Minutos (DC6M), tanto al inicio del tratamiento como a los 6 y 12 meses, así como la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y las reacciones adversas que aparecieron a lo largo del tratamiento.

Se utilizó la base de datos de historial clínico PowerChart-CernerMillennium®, de donde se extrajeron los datos de cada paciente, que se recogieron en varios documentos Excel® para su posterior análisis. Para cada paciente se recogieron los siguientes datos:

- Sexo.
- Edad.
- Tabaquismo.
- Exposición ambiental/laboral a tóxicos.
- Antecedentes familiares.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento.
- CVF, DLCO, DC6M, SLP.
- Dosis.
- Duración del tratamiento.
- N.º de agudizaciones durante el tratamiento.
- Reacciones adversas durante el tratamiento.
- Reducción de dosis y/o suspensión de tratamiento.

4. RESULTADOS

Se estudió un total de 16 pacientes con FPI de entre 49 y 72 años de edad (mediana 63,25 años). La mediana de duración del tratamiento fue de 11 meses (rango 2-47, el 75,00% de los pacientes continúa en tratamiento). El 81,25% de los pacientes eran hombres, el 75,00% eran o habían sido fumadores, y el 31,25% tenía antecedentes familiares de FPI.

4.1. Estudio de efectividad

Nota: algunos pacientes fueron eliminados del estudio de efectividad por carencia de datos, suspensión de tratamiento o *exitus*, por lo que a los 6 meses n=11 y a los 12 meses n=8.

4.1.1. Capacidad Vital Forzada (CVF)

Los valores de CVF recogidos para cada paciente fueron:

TABLA 1. Resultados de CVF de cada paciente

	CVF al inicio del tratamiento		CVF a los 6 meses		CVF a los 12 meses	
	%	L	%	L	%	L
paciente 1	58	1,63	55	1,62	55	1,58
paciente 2	51	1,91	42	1,70	Éxitus	Éxitus
paciente 3	73	3,08	70	2,96	71	2,99
paciente 4	70	2,72	79	2,65	79	2,65
paciente 5	72	2,67	66	2,44	59	2,17
paciente 8	55	2,35	65	2,37	60	2,19
paciente 9	66	3,34	67	3,40	67	3,40
paciente 10	74	3,35	80	3,54	Suspendió tto.	Suspendió tto.
paciente 11	50	1,80	40	1,30	No hav dato	No hav dato
paciente 13	56	1,65	45	1,32	43	1,30
paciente 14	60	2,67	59	2,62	63	2,74
MEDIA	62,27	2,47	60,72	2,35	62,12	2,37
SD	9,02	0,64	13,92	0,78	10,81	0,70

Las medias de CVF y del cambio experimentado se muestran en la tabla:

TABLA 2. Media de CVF y del cambio experimentado

	CVF (media)		CAMBIO (media)	
	%	L	%	L
Inicio	62,27 ± 9,02	2,47 ± 0,64		
6 meses	60,72 ± 13,92	2,35 ± 0,78	(-1,54) ± 7,40	(-0,11) ± 0,19
12 meses	62,12 ± 10,81	2,37 ± 0,70	(-1,62) ± 7,98	(-0,13) ± 0,19

A los 6 meses de tratamiento el 81,82% de los pacientes experimentó un descenso de su CVF <10% de la estimada. A los 12 meses de tratamiento el 66,67% de los pacientes experimentó un descenso de su CVF <10% de la estimada.

4.1.2. Difusión Pulmonar de CO (DLCO) y Distancia Caminada en 6 Minutos (DC6M)

Los datos recogidos no son reproducibles. No disponemos de suficiente información para poder hallar la diferencia de valores a lo largo del tratamiento.

4.1.3. Supervivencia Libre de Progresión (SLP)

Se define como el tiempo transcurrido hasta que ocurre cualquiera de los siguientes eventos:

- ↓CVF ≥10% de la estimada.
- ↓DLCO ≥15 de la estimada.
- *Exitus*. (Xaubet *et al.*, 2013).

A los 12 meses de tratamiento el 45,45% de los pacientes había progresado, y lo hicieron de media a los 6 meses.

Por otro lado, el 31,25% de los pacientes sufrió alguna agudización a lo largo del tratamiento.

4.2. Estudio de seguridad

El 56,25% de los pacientes sufrió alguna reacción adversa de cualquier tipo durante el tratamiento. Las más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales

(43,75%) y cansancio/astenia (43,75%). En porcentajes menores aparecieron reacciones cutáneas, anorexia y pérdida de peso, entre otras.

Además, el 50% se vio obligado a reducir dosis o suspender el tratamiento debido a los efectos adversos.

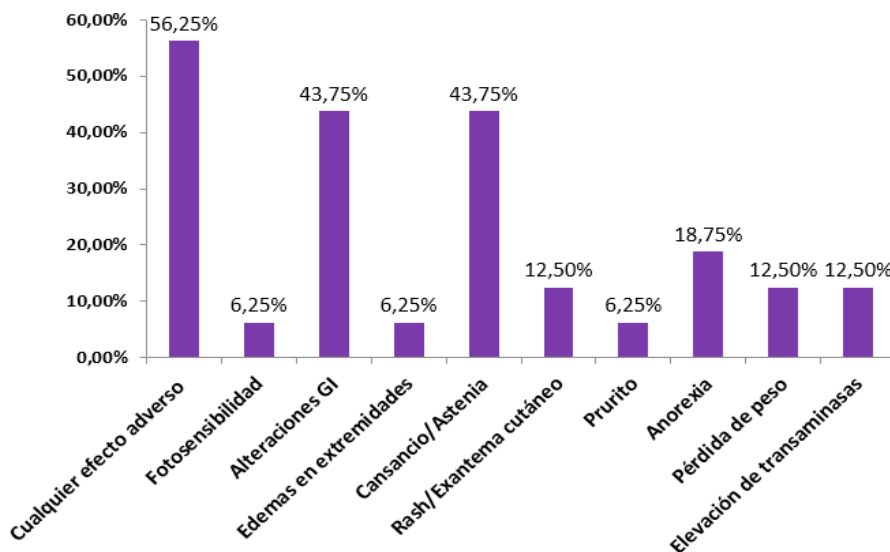


GRÁFICO 1. Reacciones adversas durante el tratamiento.

5. DISCUSIÓN

Dos de los ensayos clínicos en los que se basa la autorización de pirfenidona son: EC Taniguchi *et al.*, 2011 y EC King *et al.*, 2014. Compararemos, en la medida de lo posible, los resultados de este estudio con los de los citados ensayos clínicos.

Las características basales de nuestros pacientes se asemejan a las de los ensayos clínicos: la mayoría hombres, de unos 60 años, fumadores o exfumadores, que inician tratamiento tras un periodo <3 años desde el diagnóstico, con CVF >50%, DLCO >30% y DC6M >150m.

Efectividad

El cambio, en la CVF a los 12 meses de tratamiento fue de -0,13L (-1,62%). Este dato, en principio, parece que se aproxima al obtenido a los 13 meses en Taniguchi *et al.*, 2011 (-0,09L). Sin embargo, en dicho ensayo el cambio en el grupo placebo fue de -0,16L. Parece que el fármaco no ha aportado grandes cambios en

este caso. Por el contrario, nuestro dato se aleja del obtenido a los 13 meses en King *et al.*, 2014 (-0,24L; -3,70%). En este caso parece que los resultados en la práctica clínica superan a los esperados.

A los 12 meses, el 66,67% de los pacientes experimentó un descenso de su CVF <10% de la estimada, lo que concuerda con los esperado a los 13 meses en King *et al.*, 2014 (61,00%).

A los 12 meses había progresado el 45,45% de los pacientes. Esta cifra está ligeramente por debajo de lo reflejado en Taniguchi *et al.*, 2011 (57,54%), por lo que los datos en este caso son algo más optimistas en la realidad.

La SLP a ese tiempo fue de 6 meses. Teniendo en cuenta que la enfermedad se diagnostica en torno a los 60 años, que la esperanza de vida de estos pacientes es de 2-5 años, y que la esperanza de vida de una persona sana en Europa hoy en día es de 85 años, el hecho de alcanzar 6 meses sin progresión no parece muy esperanzador *a priori*, aunque supone un gran avance y es un buen punto de partida en el camino hacia un tratamiento efectivo.

El 31,25% de los pacientes sufrió agudizaciones, lo que nos indica que este tratamiento no consiguió mantener estables a ese porcentaje de pacientes.

Seguridad

Parece que, en la práctica clínica habitual, los resultados son peores de lo esperado, pues el 50,00% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a los efectos adversos, frente al 13,90% que recoge Taniguchi *et al.*, 2011 y al 14,40% que recoge King *et al.*, 2014. También hemos observado mayor incidencia de cansancio/astenia: 43,75% frente a 21% de King *et al.*, 2014.

Se cumple lo esperado en King *et al.*, 2014 en cuanto a que la mayoría de los efectos adversos son alteraciones gastrointestinales. Sin embargo, en Taniguchi *et al.*, 2011 la fotosensibilidad fue la reacción adversa de mayor incidencia (51,40%). Esto no ocurre en la práctica clínica habitual debido a que se advierte firmemente a los pacientes de que deben tomar medidas para protegerse del sol.

La incidencia de RASH ha sido menor a la esperada: 12,50% frente al 28,00% de King *et al.*, 2014.

6. CONCLUSIONES

La FPI es una enfermedad devastadora, de progresión rápida y corta esperanza de vida. A día de hoy no tiene cura, por ello en las últimas décadas se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos encaminados a encontrar un posible tratamiento efectivo. En este contexto surge pirfenidona, primer fármaco aprobado para el tratamiento de esta enfermedad.

Salvando las distancias que separan los ensayos clínicos Taniguchi *et al.*, 2011 y King *et al.*, 2014 de nuestro estudio, podemos tomar los resultados como una pequeña referencia de lo que ocurre en la práctica clínica habitual en el tratamiento con pirfenidona.

En lo referente a la efectividad, en general se cumple lo esperado. No podemos concluir que pirfenidona produzca grandes mejoras en los pacientes afectados de FPI, aunque sí es cierto que parece que retrasa la progresión de la enfermedad en cierto grado, y por tanto es un buen punto de partida.

Sin embargo, sería apropiado buscar una mejora del perfil de seguridad del fármaco, ya que, a la vista de los resultados, los efectos adversos son uno de los principales inconvenientes.

Por otro lado, es interesante destacar que los pacientes que más se benefician de este tratamiento son los que presentan menor deterioro basal. Por ello quizá sería interesante apostar en un futuro, no solo por la búsqueda de un tratamiento efectivo, sino también de técnicas de diagnóstico que permitan la detección de la enfermedad al inicio de su desarrollo, y, en ese caso, puede que este fármaco aportase mayores beneficios a los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Centro de información de medicamentos de la AEMPS-CIMA, Laboratorio InterMune UK Ltd. Ficha técnica o resumen de las características del producto Esbriet® pirfenidona [Internet]; 2011. [citado 2 Oct 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf
- Comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Dictamen de la comisión de uso racional de medicamentos y productos sanitarios (CURMP) sobre la inclusión en la guía farmacoterapéutica del SESPAs de pirfenidona en fibrosis pulmonar idiopática. [Internet]. Asturias: Portal de salud del principado de Asturias; 2015 [citado 5 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.2d7ff2df00b62567db-dfb51020688a0c/?vgnnextoid=089c44f2db65d410VgnVCM10000098030a0aRCRD>
- García V, Rigueira A. I, actualizado a partir del original: Montes I. M, Sierra F, Santos B. Pirfenidona y fibrosis pulmonar idiopática (FPI) Informe para la Guía farmacoterapéutica de hospitales de Andalucía. [Internet]. 2012 [citado 2 Oct 2015]. Disponible en: <ftp://ftp.asturias.es/astursalud/CURMP/Informestecnicos/2015/PIRFENIDONA%20informe.pdf>
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK *et al.* A phase 3 trial of pirfenidone in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [citado 20 Ene 2016]; 370:2083-92. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1402582>

- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M *et al.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 [citado 2 Oct 2015]; 35(4):821-829. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/35/4/821.full.pdf>
- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M *et al.* Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* [Internet]. 2013 [citado 7 Oct 2015]; 49(8):1-29. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/normativa-sobre-el-diagnostico-tratamiento/articulo/S0300289613000999/>

