

CARMEN AMEZCUA SÁNCHEZ

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON  
PIRFENIDONA EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES  
INTERSTICIALES FIBROSANTES PROGRESIVAS.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

DIRIGIDO POR DR. LEONARDO DE ESTEBAN Y DR. XAVIER AGUILAR

**GRADO DE MEDICINA**



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

TARRAGONA

2022



**TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR**

L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

**ENSENYAMENT:** MEDICINA

**NOM DE L'ALUMNE:** CARMEN AMEZCUA SÁNCHEZ

**TÍTOL DEL TREBALL:** EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON PIRFENIDONA EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES FIBROSANTES PROGRESIVAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisis i síntesi i raonament al llarg del treball	8
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	9
Els resultats del treball són originals	8
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
<u>Comentaris del tutor si s'escau</u>	
<b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>	<b>9.4</b>

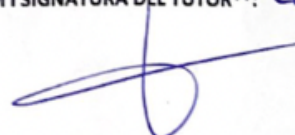
**AVALUACIÓ:** FAVORABLE  NO FAVORABLE

**AUTORITZA** a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV\*?

SI  NO

\* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

**NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*\*:** LEONARDO DE ESTEBAN JÚLVEZ

 TARRAGONA, a 23 de MAIG de 20 22

\*\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

**ÍNDICE**

	<b>Página</b>
Resumen	2
Definiciones	3
Principales abreviaturas	3
Introducción	6
1. Fibrosis Pulmonar Idiopática	6
2. EPID Fibrosantes Progresivas no FPI	12
3. EPID Inclasificables Fibrosantes Progresivas	12
Justificación e hipótesis	14
Material y métodos	14
Resultados	17
1. Resultados y discusión de la eficacia de la Pirfenidona en la FPI	17
2. Resultados y discusión de la eficacia de la Pirfenidona en EPID FP no FPI	24
3. Resultados y discusión de la eficacia de la Pirfenidona en EPID Inclasificables FP	25
Conclusiones	28
Bibliografía	29



## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) engloba a un grupo amplio de neumopatías con diferentes etiologías, evolución y pronóstico. La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es el prototipo de EPID fibrosante, crónica y progresiva, cursa con una implacable pérdida de la función pulmonar y muerte prematura del paciente. Un porcentaje de pacientes con EPID de otras etiologías presentan este mismo comportamiento, son las EPID Fibrosantes Progresivas no FPI (EPID-FP no FPI) y las EPID inclasificables Fibrosantes Progresivas.

La Pirfenidona fue el primer antifibrótico utilizado en el tratamiento de la FPI, con prometedores resultados.

**Objetivos:** El objetivo principal de este trabajo es valorar la eficacia y seguridad de la Pirfenidona en el tratamiento de la FPI.

**Material y métodos:** Revisión bibliográfica de artículos relacionados con la Pirfenidona en el tratamiento de la FPI, EPID-FP no FPI y EPID inclasificables FP.

**Resultados y Discusión:** Se evalúan y comentan los artículos seleccionados en la revisión sobre la eficacia y seguridad de la Pirfenidona en el tratamiento de las EPID Fibrosantes Progresivas.

**Conclusión:** Pirfenidona es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la FPI.

**Palabras Clave:** Eficacia, Fibrosis Pulmonar Idiopática, Pirfenidona, Seguridad.

**Abstract:** Diffuse Interstitial Lung Disease (DILD) encompasses a broad group of lung diseases with different etiologies, evolution and prognosis. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is the prototype of fibrosing, chronic and progressive ILD and is characterized by a relentless loss of lung function and premature death of the patient. A percentage of patients with ILD of other aetiologies present this same behavior, they are Progressive Fibrosing ILD non-IPF (ILD-FP non IPF) and unclassifiable Progressive Fibrosing ILD.

Pirfenidone was the first antifibrotic used in the treatment of IPF, with promising results.

**Objective:** The main objective of this work is to assess the efficacy and safety of Pirfenidone in the treatment of IPF.

**Methods:** Bibliographic review of articles related to Pirfenidone in the treatment of IPF. ILD-FP not IPF and ILD unclassifiable FP.

**Results:** The articles selected in the review on the efficacy and safety of Pirfenidone in the treatment of Progressive Fibrosing ILDs are evaluated and commented.

**Conclusion:** Pirfenidone is an effective and safe drug in the treatment of IPF.

**Keywords:** Efficacy, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Pirfenidone, Safety.

**Resum:** La malaltia pulmonar intersticial difusa (DILD) engloba un grup ampli de malalties pulmonars amb diferents etiologies, evolució i pronòstic. La Fibrosi Pulmonar Idiopàtica (FPI) és el prototip de la ILD fibrosant, crònica i progressiva i es caracteritza per una pèrdua implacable de la funció pulmonar i la mort prematura del pacient. Un percentatge de pacients amb EPI d'altres etiologies presenten aquest mateix comportament, són ILD Fibrosants Progressius no FPI (ILD-FP no FPI) i EPI Fibrosants Progressives inclassificables.

La pirfenidona va ser el primer antifibròtic utilitzat en el tractament de la FPI, amb resultats prometedors.

**Objectius:** L'objectiu principal d'aquest treball és valorar l'eficàcia i la seguretat de la Pirfenidona en el tractament de la FPI.

**Material i mètodes:** Revisió bibliogràfica d'articles relacionats amb la Pirfenidona al tractament de la FPI, EPID-FP no FPI i EPID inclassificables FP.

**Resultats i Discussió:** S'avaluen i comenten els articles seleccionats en la revisió sobre l'eficàcia i la seguretat de la Pirfenidona en el tractament de les EPID Fibrosants Progressives.

**Conclusió:** Pirfenidona és un fàrmac eficaç i segur en el tractament de la FPI.

**Paraules Clau:** Eficàcia, Fibrosi Pulmonar Idiopàtica, Pirfenidona, Seguretat.



## DEFINICIONES

**-Eficacia:** la eficacia de la Pirfenidona se define como la capacidad del fármaco de disminuir el avance de la enfermedad, medida como un enlentecimiento en la disminución de la Capacidad Vital (CV) o en el % de la Capacidad Vital Forzada (FVC) predicha o de prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP).

**-Eventos adversos emergentes del tratamiento:** eventos adversos que aparecen desde la primera dosis hasta 28 días después de la última dosis del fármaco a estudio.

**-Muertes emergentes del tratamiento:** muertes que ocurrieron después de la primera dosis y dentro de los 28 días posteriores a la última dosis del fármaco.

**-Seguridad:** la seguridad de la Pirfenidona se ha valorado por los eventos adversos emergentes del tratamiento.

**-Supervivencia libre de progresión:** corresponde al tiempo transcurrido hasta la primera aparición de uno de los siguientes eventos: disminución confirmada del 10% o más en la CV o en el porcentaje de la FVC predicha, descenso confirmado de 50 metros o más en la Prueba de 6 Minutos Marcha (PM6M) o la muerte.

## PRINCIPALES ABREVIATURAS

(BAL) Lavado broncoalveolar

(CPT) Capacidad pulmonar total

(CV) Capacidad vital

(DLCO) Capacidad de difusión

(ECA) Ensayo clínico

(EPID) Enfermedades pulmonares intersticiales difusas

(EPID-FP) EPID-Fibrosantes Progresivas

(FPI) Fibrosis pulmonar idiopática

(FVC) Capacidad vital forzada

(NIU) Patrón de neumonía intersticial usual

(PM6M) Prueba de 6 minutos marcha

(SLP) Supervivencia libre de progresión

(TACAR) Tomografía Axial Computarizada de alta resolución

(TEAE) Evento adverso emergente del tratamiento



## **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de entidades que afectan a los espacios alveolo-intersticiales y a la vasculatura pulmonar con características clínicas, radiológicas y funcionales similares con distinta evolución, pronóstico y opciones terapéuticas.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la neumopatía intersticial idiopática más frecuente, caracterizada por un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) radiológico y/o histológico y una evolución crónica, fibrosante y progresiva (1). Este comportamiento también puede aparecer en otras neumopatías intersticiales, conocidas como EPID-Fibrosantes Progresivas (EPID-FP), entre ellas, la EPID-FP Inclasificable.

### **1. FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**

La FPI cursa con un implacable descenso de la función pulmonar y condiciona una muerte prematura en la mayoría de los pacientes.

#### **Epidemiología**

La FPI es una enfermedad rara, su incidencia es mayor en América del Norte y Europa (3 a 9 casos /100.000 personas-año) que en Sudamérica y Asia Oriental. Su prevalencia parece estar aumentando, en EE. UU. en adultos mayores de 65 años se reportó en 2011 una prevalencia de 494 casos /100.000, doble a la reconocida en la década anterior (1).

#### **Etiología**

Se desconoce su etiología, pero diferentes factores de riesgo han sido identificados:

- Afecta con más frecuencia a varones mayores de 50 años, especialmente entre los 65-70 años. Esto podría relacionarse con el envejecimiento del parénquima pulmonar que contribuiría a un aumento en la apoptosis celular, a alteraciones epigenéticas (cambios profibróticos en la metilación del ADN) y al acortamiento telomérico (2).
- Tabaco, el 60-80% de los pacientes con esta enfermedad son fumadores o exfumadores, con un mayor riesgo estimado cuando el consumo es superior a 20 paquetes/año (2).
- Factores genéticos: Distintas alteraciones genéticas han sido identificadas en pacientes afectados de FPI, tanto en las formas esporádicas como en las familiares (2 o más familiares afectados), entre ellas:
  - MUC5B (gen que participa en la respuesta inmune): El alelo rs35705950T es actualmente la variante genética de mayor predisposición para FPI; este polimorfismo del promotor MUC5B está presente en el 10% de la población general y en pacientes con FPI se encuentra con una frecuencia del 30 al 40%. Esta alteración confiere un fuerte aumento en el riesgo de desarrollar formas menos severas de FPI (3).
  - Mutaciones en las proteínas A y C del surfactante: Participan en la defensa innata y la respuesta inmune celular y su alteración posiblemente cause disfunción de la célula epitelial (4).
  - TERT y TERC (Genes asociados con el mantenimiento de la longitud telomérica): Alteraciones en estos genes originan un acortamiento telomérico precoz crítico que conducirá a un daño en mecanismos de reparación del DNA que conlleva a la apoptosis o a la senescencia, ambos mecanismos implicados en la patogénesis de la FPI. Las variaciones raras del TERT se encuentran en un 15% de las fibrosis pulmonares familiares y en un 1-3% de las FPI esporádicas (5).
  - Otras: DKC1 (gen causante de la disqueratosis congénita) hasta un 20% de los afectados desarrollan FPI, genes relacionados con la inmunidad e inflamación (receptores tipo TOLL), genes relacionados con la integridad epitelial y genes relacionados con apoptosis (4).
- Exposiciones ambientales y ocupacionales como la inhalación de polvo de maderas, sílice, latón, plomo y sustancias orgánicas. Ciertas profesiones han sido consideradas de riesgo para el

desarrollo de FPI: agricultura, ganadería, ornitología, jardinería y trabajadores del metal y el acero, con mayor riesgo a mayor tiempo de exposición (6).

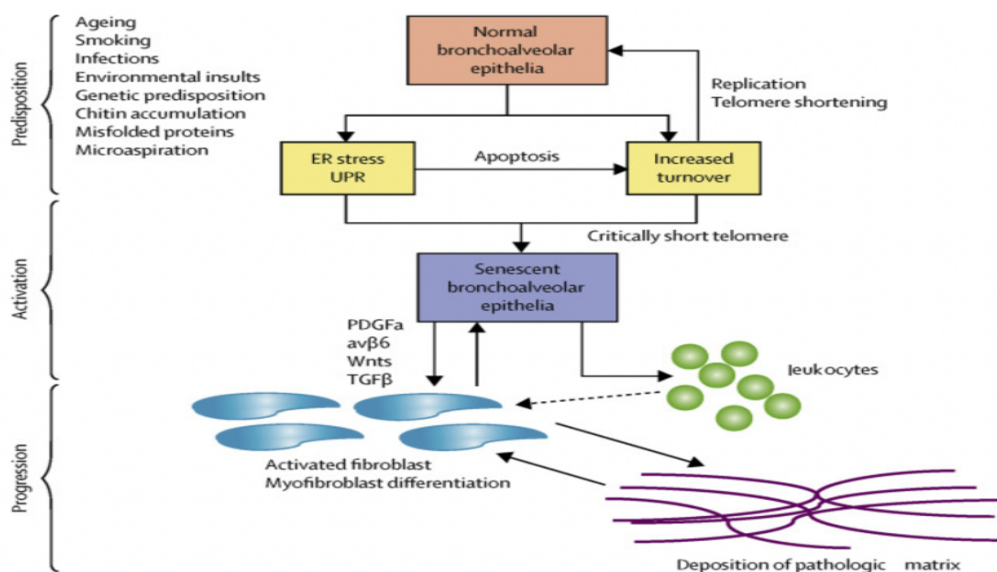
- Colonización bacteriana crónica. El análisis del líquido del lavado broncoalveolar (BAL) ha demostrado que la carga bacteriana y la presencia de determinadas especies como estreptococo y estafilococo se asocian a peor evolución de la FPI, aunque se desconoce si producen lesión alveolar directa (7).
- Microaspiraciones. Un gran número de estudios han demostrado que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la hernia de hiato ocurren en una gran proporción de pacientes con FPI, lo que lleva a plantear a algunos investigadores la hipótesis de que la ERGE podría conducir a la lesión alveolar típica de la FPI. Sin embargo, para otros investigadores la ERGE es un fenómeno secundario a una presión intratorácica cada vez más negativa derivada de la restricción pulmonar en el contexto de la fibrosis (7).

## Patogenia

Hasta la última década del siglo pasado se pensaba que la inflamación celular desencadenaba la fibrosis. Actualmente se considera que la FPI es el resultado de una lesión alveolar repetitiva seguida de un proceso de cicatrización aberrante, caracterizado por senescencia celular, activación de fibroblastos, apoptosis retardada y remodelación de la matriz extracelular (7). Este mecanismo patogénico puede explicarse en 3 etapas como vemos en la figura 1 (tomado de la referencia 7):

1. Etapa de predisposición: diferentes factores estresantes recurrentes, en individuos genéticamente predispuestos, provocan un aumento del recambio de las células alveolares tipo II, una activación de la respuesta proteica mediada por estrés del retículo endoplásmico, apoptosis y desgaste progresivo de telómeros.
2. Etapa de activación: la acumulación de las agresiones va a desencadenar alteraciones patológicas en el epitelio pulmonar con reprogramación de la senescencia y liberación de mediadores profibróticos (TGFBeta, PDGFBeta) por el epitelio alveolar. Estos mediadores, directamente o a través de leucocitos, activan los fibroblastos para depositar la matriz patológica.
3. Etapa de progresión: la matriz patológica favorece la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, que depositan más matriz y activan más fibroblastos, perpetuándose esta remodelación pulmonar anómala.

Figura 1. Patogénesis de la FPI.



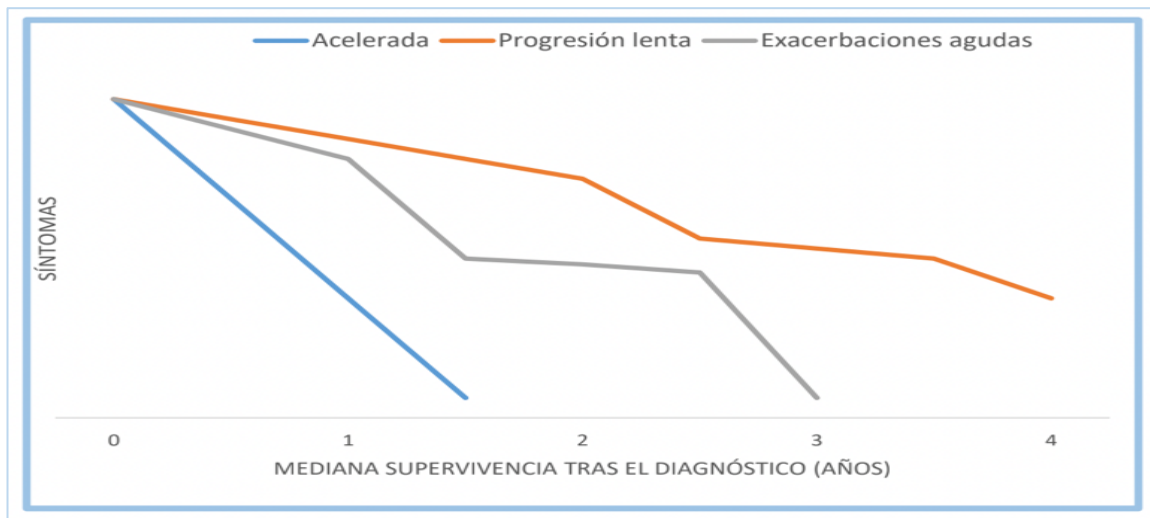
## Clínica

La FPI es una enfermedad limitada al pulmón. El inicio de la sintomatología suele ser insidioso, con tos improductiva y disnea progresiva al esfuerzo (8).

El curso evolutivo de la enfermedad es desconocido e imprevisible; la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante meses-algunos años. Tras el comienzo de la sintomatología sufren un progresivo deterioro clínico y funcional hasta la insuficiencia respiratoria crónica, con una supervivencia media de 2 a 5 años si no reciben tratamiento antifibrótico. Un porcentaje inferior de pacientes presentan un rápido deterioro clínico, forma acelerada de presentación (9).

Esta evolución puede verse interrumpida cada año, hasta en el 10 al 20% de los pacientes por agudizaciones de la enfermedad, caracterizadas por episodios agudos de empeoramiento clínico-radiológico-funcional que van asociadas a elevada morbimortalidad (9), como vemos en la figura 2 (tomada de la referencia 9).

Figura 2. Evolución de la FPI.



## Exploración Física

El hallazgo clínico más relevante en la gran mayoría de los pacientes es la presencia de crepitantes inspiratorios bibasales, descritos como tipo “velcro” en la auscultación pulmonar, con o sin acropaquías que pueden estar presentes hasta en un 50% de los pacientes y en el estadio final de la enfermedad aparecerán signos de hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho (9).

## Exploración Funcional respiratoria

Las pruebas de función pulmonar en estos pacientes muestran distintas anomalías (10):

- Alteración ventilatoria restrictiva con capacidad vital forzada (FVC) y capacidad pulmonar total (CPT) descendidas.
- Descenso temprano de la capacidad de difusión (DLCO).
- Hipocapnia con aumento del gradiente alveolar de oxígeno en reposo.
- Hipoxemia durante el ejercicio.
- Disminución de la distancia recorrida con desaturación en la prueba de 6 minutos marcha (PM6M) y descenso del consumo máximo de oxígeno en las pruebas de esfuerzo.

El descenso de la FVC es el parámetro de función pulmonar que mejor predice mortalidad en pacientes con FPI; Du Bois et al demostraron que los pacientes con una disminución  $\geq$  del 10% en la FVC en un periodo de 6 meses tienen casi 5 veces más riesgo de fallecer en el año siguiente (HR=4,78, IC95%:3,12-7,33) (9). En la tabla 1 tomada de la referencia 9 vemos otras variables que han mostrado predecir una peor evolución.



Tabla 1. Variables predictivas de peor evolución.

BASALES	SEGUIMIENTO
Grado de disnea	Aumento del grado de disnea
DLCO $\leq$ 40%	Descenso de FVC $\geq$ 10%
Saturación $<$ 88% en PM6M	Descenso de DLCO $\geq$ 15%
Extensión de la fibrosis en TACAR	Descenso de $>$ 50 m en PM6M
Hipertensión pulmonar	Empeoramiento de la fibrosis en TACAR
Biomarcadores	Biomarcadores

### Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha de la FPI se inicia con una anamnesis detallada (antecedentes familiares, tabaquismo, exposición ambiental y ocupacional, fármacos...) y una exploración física rigurosa (presencia de crepitantes tipo velcro +/- acropaquias y ausencia de rasgos de enfermedad autoinmunes) tras lo cual debemos realizar una Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR) para confirmar la afectación intersticial del parénquima pulmonar (1).

Los criterios diagnósticos de FPI establecidos en la última guía clínica son (8):

- Exclusión de otras causas de EPID (v. gr. Neumonitis por Hipersensibilidad, Conectivopatías...) junto con alguno de los dos siguientes criterios.
- Presencia de un patrón NIU en el TACAR.
- Combinaciones específicas de otros patrones en el TACAR (Probable NIU, Indeterminado para NIU o Diagnóstico Alternativo) y patrones histopatológicos en pacientes sometidos a una biopsia del parénquima pulmonar.

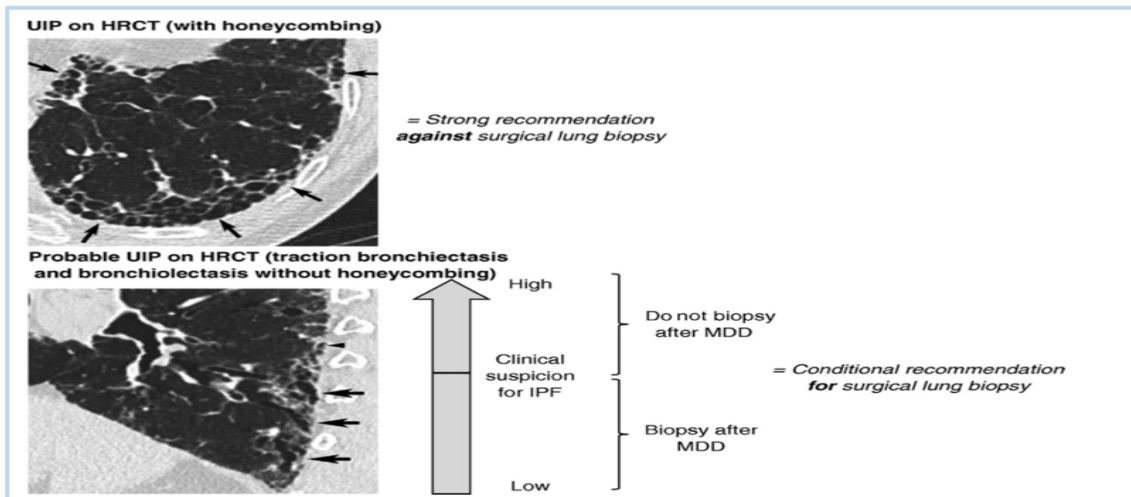
Los resultados en el TACAR se pueden utilizar para establecer que el patrón histológico de la FPI está presente, sin necesidad de tener que realizar una biopsia pulmonar en algunos pacientes. Este patrón típico de la FPI denominado NIU se define por una fibrosis paraseptal heterogénea con distorsión de la arquitectura pulmonar (1). El patrón radiológico NIU en el TACAR se caracteriza por la presencia de reticulación bilateral, bronquiectasias por tracción y quistes "en panal de abeja" apilados en capas en la periferia, de predominio en campos inferiores y posee un alto valor predictivo positivo para un patrón histológico de NIU (1).

En 2017 la Fleischner Society (7), en base a diferentes estudios que mostraron la alta correlación entre un patrón de NIU histológico y un patrón de Probable NIU en el TACAR (caracterizado por reticulación periférica de predominio en bases con bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias sin panalización) recomendó que un diagnóstico fiable de FPI puede realizarse en pacientes con un patrón en el TACAR de NIU y de Probable NIU, una vez excluidas otras causas de EPID, siempre que el contexto clínico-epidemiológico sea compatible con dicho diagnóstico. Esta recomendación reflejaba la práctica clínica común realizada en centros expertos de EPID y además diferentes ensayos clínicos apoyaban este enfoque porque los pacientes con FPI con un patrón de Probable NIU muestran una tasa de deterioro de la función pulmonar similar a la de los pacientes con un patrón NIU (7).

Sin embargo, la guía del 2018 (8) mantuvo la recomendación condicional para la biopsia quirúrgica en pacientes con patrón radiológico de probable NIU, aunque posteriormente aclararon que ello significaba que los pacientes con alta sospecha clínica de FPI después de una discusión multidisciplinar no necesitaban someterse a una biopsia pulmonar, pero sí aquellos con menos probabilidad de FPI tras la valoración por el comité multidisciplinar.

Esto lo podemos ver resumido en la figura 3 tomada de la referencia 7.

Figura 3. Manejo de la FPI según el patrón visualizado en el TACAR.



Cuando la combinación de datos clínicos y de imagen no permiten establecer el diagnóstico se recomienda la realización de una biopsia del parénquima pulmonar, si se prevé que los resultados vayan a influir en las decisiones terapéuticas. Para ello la técnica de elección es la videotoroscopia, dicho procedimiento no debe de realizarse en pacientes de alto riesgo: con insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, progresión rápida de la enfermedad, afectación severa de la FVC o DLCO, múltiples comorbilidades o fragilidad, dado que es una técnica invasiva y por tanto, no exenta de riesgos (1).

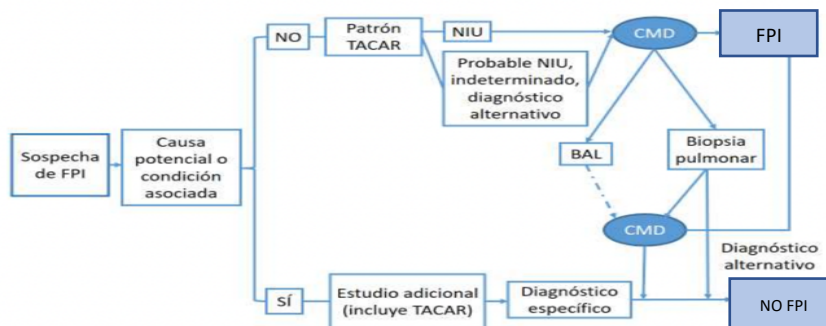
La toma de muestras mediante la nueva técnica broncoscópica de criobiopsia se está posicionando en los últimos años como una técnica alternativa a la biopsia quirúrgica por su aceptable rendimiento diagnóstico, menor morbilidad y coste (1).

Si se encuentra un patrón histológico de NIU en ausencia de una causa conocida, a menudo se puede establecer tras la discusión multidisciplinar un diagnóstico de FPI con confianza u otro diagnóstico de EPID (1). En otras circunstancias cuando a pesar de una valoración multidisciplinar con todos los datos clínicos del paciente, el estudio radiológico completo y los hallazgos histológicos no se consigue establecer un diagnóstico específico, nos encontraremos ante una EPID inclasificable.

Con el objetivo de mejorar la identificación del patrón NIU se han detectado marcadores de diagnóstico molecular como metaloproteasas de la matriz circulantes, combinaciones de proteínas y expresiones de genes aplicadas a las muestras de biopsia del parénquima pulmonar mediante inteligencia artificial, pero aún su empleo en la práctica clínica no está recomendado por no disponer de información suficiente (1).

El proceso diagnóstico de la FPI se resume en la Figura 4.

Figura 4. Proceso diagnóstico de la FPI.





## Tratamiento

El abordaje terapéutico de la FPI incluye una serie de medidas desde su diagnóstico hasta el final de la vida del paciente (9):

- Evitar factores agravantes (tabaquismo, infecciones respiratorias, ERGE...).
- Tratamiento Antifibrótico: Pirfenidona (Objetivo del estudio) y Nintedanib.
- Tratamiento específico de posibles comorbilidades (Enfisema, Hipertensión pulmonar, Síndrome de Apnea del Sueño, Cáncer de pulmón, Enfermedades cardiovasculares, Diabetes, Osteoporosis, Depresión...).
- Tratamiento sintomático de la tos y la disnea.
- Trasplante Pulmonar en pacientes que cumplan criterios para ser candidatos a esta opción terapéutica dado que es la única “potencialmente curativa”.
- Cuidados Paliativos.

## Pirfenidona

Los avances en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, revelando un escenario fibrótico permitieron el desarrollo de los fármacos antifibróticos (7).

La Pirfenidona es un análogo de la piridona administrado por vía oral, que ejerce acciones antiinflamatorias, antifibróticas y antioxidantes. Sus mecanismos moleculares de acción no están aclarados; experimentos in vivo y ex vivo han demostrado que atenúa las vías de señalización clave de TGF- $\beta$ , reduce la proliferación de fibroblastos, su diferenciación en miofibroblastos y reduce la expresión de una actina del músculo liso y colágeno tipo 1 (11).

El 70 al 80% de la Pirfenidona se metaboliza a través del citocromo P(CYP)1A2. Por tanto, el uso concomitante con sustancias o moléculas que sean inhibidores potentes del CYP1A2 como la fluvoxamina (acelera la eliminación del fármaco), el zumo de pomelo y otros inhibidores menos potentes como ciprofloxacino, amiodarona y propafenona (aumentan la exposición al fármaco y el riesgo de efectos secundarios) deben evitarse. También debe evitarse el consumo de tabaco porque es un fuerte inductor del CYP1A2 (11).

Los principales efectos adversos descritos son: reacciones cutáneas de fotosensibilidad (rash, prurito...), molestias gastrointestinales (náuseas, dispepsia, diarrea), fatiga, pérdida de peso y elevación de enzimas hepáticas. Estos eventos suelen ocurrir con mayor frecuencia en los primeros meses después del inicio del tratamiento. En general son de carácter leve a moderado, reversibles (a veces se requiere descender la dosis o suspender el fármaco de forma transitoria) y sin secuelas clínicamente relevantes (11).

Las contraindicaciones absolutas para el uso de Pirfenidona son: hipersensibilidad al fármaco, uso concomitante de fluvoxamina, insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal grave.

Pirfenidona fue la primera terapia antifibrótica autorizada para la FPI, aprobada por la Agencia Europea del medicamento (EMA) en 2011 y en el 2014 por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA).

Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan su uso en FPI leve-moderada ( $FVC \geq$  al 50% del predicho y  $DLCO \geq$  al 30%) a dosis de 2403 mg/día, repartida en tres dosis durante las comidas. Este tratamiento debe ser iniciado y monitorizado por neumólogos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la FPI y requiere una estrecha vigilancia de la tolerancia clínica y de los posibles efectos secundarios incluyendo control periódico de las enzimas hepáticas (10).

Ninguno de los antifibróticos disponibles consiguen revertir o incluso estabilizar la enfermedad o los síntomas percibidos por el paciente, por lo que la investigación de nuevas moléculas continúa y múltiples ensayos clínicos se están llevando a cabo para lograr el objetivo final de curar a los pacientes con FPI y otras EPI-FP No FPI (11).



## 2. EPID Fibrosantes Progresivas no FPI

Otras EPID con diferentes etiologías y un mecanismo fisiopatológico inicial específico (EPID asociadas a conectivopatías, Neumonitis por Hipersensibilidad, Sarcoidosis, EPID inducida por fármacos, Neumoconiosis, EPID inclasificables...) pueden presentar tras un daño reiterado en la células epiteliales o endoteliales la activación de mediadores profibróticos, que al igual que en la FPI, van a iniciar y perpetuar el proceso fibrótico. Esta última fase de fibrogénesis se cree que es compartida por todas estas afecciones, independientemente de la causa o desencadenante inicial y así un subconjunto de pacientes afectados por estas entidades continúan progresando a pesar de recibir el tratamiento convencional dirigido a la patología subyacente, lo que se identifica como paciente con EPID-FP no FPI (12).

La definición de EPID-FP, establecida por consenso entre expertos debe integrar la combinación de deterioro sintomático, de la función pulmonar y de los hallazgos radiológicos en el TACAR (13):

- Descenso relativo del 10% o más en la FVC durante 24 meses a pesar del tratamiento.
- Descenso relativo de la FVC del 5% o más con descenso de la DLCO del 15% o más durante 24 meses a pesar del tratamiento.
- Disminución relativa de la FVC del 5% o más con un aumento de la fibrosis en el TACAR durante 24 meses a pesar de tratamiento.
- Disminución relativa de la FVC del 5% o más con progresión de los síntomas durante 24 meses a pesar del tratamiento.
- Síntomas progresivos con aumento de la fibrosis en el TACAR más de 24 meses a pesar del tratamiento.

Además, otros eventos como aumento de los requerimientos de oxígeno, hospitalizaciones y exacerbaciones agudas son indicadores de progresión de estas EPID (14).

Se desconoce la prevalencia de las EPID-FP no FPI; a partir de análisis retrospectivos se ha estimado en una extensa encuesta realizada a neumólogos y médicos dedicados a EPID que el 18 al 32% de los pacientes con diagnóstico de EPID no FPI desarrollan un fenotipo fibrosante progresivo, pero además se confirmó un retraso en el diagnóstico de progresión y que entre el 25 al 50% de estos pacientes no recibían tratamiento a pesar de la evolución de la enfermedad (15).

Por tanto, estas EPID requieren además de un diagnóstico seguro mediante una valoración multidisciplinar y de un tratamiento apropiado inicial, con el que muchos pacientes tendrán un potencial de mejora y estabilización, un estrecho seguimiento, dado que la confirmación de una evolución fibrosante y progresiva precisará de una modificación terapéutica, valorando de forma individualizada el inicio de tratamiento antifibrótico (14).

## 3. EPID Inclasificables Fibrosantes Progresivas

Las EPID inclasificables-FP se han definido como las neumopatías intersticiales en las que no se establece un diagnóstico específico tras la valoración de los datos clínicos, radiológicos y patológicos del paciente por un comité multidisciplinar. Tres escenarios comunes se han descrito como las razones por los que no se puede diagnosticar con seguridad un paciente con EPID (16):

- Evaluación incompleta (Ejemplo: imposibilidad de realizar una biopsia del parénquima pulmonar).
- Hallazgos superpuestos que son comunes a múltiples subtipos de EPID distintas.
- Hallazgos inespecíficos que no son característicos de ningún subtipo de EPID.

Se estima que la prevalencia de EPID inclasificable-FP es aproximadamente del 12%, pero con una variabilidad importante entre los estudios debido a la heterogeneidad en el diseño de estos y en los enfoques diagnósticos (17).

Las características clínicas y las alteraciones funcionales de estas EPID son similares a la FPI (18).

Hay poca información sobre los hallazgos radiológicos en este subtipo, se describen patrones generalmente inespecíficos o difíciles de clasificar en el TACAR. Se han informado patrones radiológicos con NIU



definida en el 6-17% de los pacientes con EPID clasificable-FP y de posible NIU en un 26-50% de los pacientes (18).

La mayoría de los estudios de pacientes con EPID clasificable-FP reportan que solo el 22-28% de los pacientes se sometieron a una biopsia pulmonar quirúrgica, presentando la mayor parte patrones histológicos superpuestos y hasta un 10% de los casos continuaron siendo clasificables después de la biopsia (18).

La discusión multidisciplinar con una revisión dinámica de los datos clínicos, radiológicos e histológicos disponibles del paciente es el proceso diagnóstico de elección y puede hacer descender el porcentaje de pacientes clasificables (17).

Las medidas terapéuticas inespecíficas (abandono del hábito tabáquico, evitar exposiciones ambientales y ocupacionales peligrosas, vacunación antigripal y antineumocócica, oxigenoterapia, rehabilitación, tratamiento sintomático y paliativo, trasplante pulmonar) utilizadas en pacientes con otras EPI fibrosantes deben de aplicarse en estos pacientes. Los inmunosupresores y/o los corticoides pueden ser una opción en pacientes con baja probabilidad de FPI (17).

Los pacientes con EPID clasificable-FP requieren un control evolutivo estricto de la sintomatología y de los hallazgos radiológicos en el TACAR junto con monitorización de la función pulmonar para valorar la posibilidad de indicar tratamiento antifibrótico si se evidencian datos de progresión de la fibrosis (12).

La supervivencia de los pacientes con EPID clasificable-FP parece ser intermedia entre la supervivencia de los pacientes con FPI y otras EPID no FPI, con una tasa de supervivencia que oscila entre el 70 y 76% a los 2 años (18).



## **JUSTIFICACIÓN**

La FPI y algunas EPID-FP son desde hace algunos años enfermedades tratables (aunque incurables en la actualidad) gracias al desarrollo de los fármacos antifibróticos, entre ellos la Pirfenidona. Esto ha permitido mejorar el pronóstico de estas enfermedades de forma significativa y con unos efectos secundarios asumibles. Ello obliga al sistema sanitario a diagnosticar y tratar precozmente a estos pacientes para que puedan beneficiarse de dichos fármacos.

**HIPÓTESIS:** La Pirfenidona es eficaz y segura en el tratamiento de la FPI y en otras EPID-FP.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de la Pirfenidona en la FPI.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Comprobar la eficacia y seguridad de la Pirfenidona en otras EPI-FP No FPI.
- Comprobar la eficacia y seguridad de la Pirfenidona en la EPID inclasificable-FP.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la redacción del trabajo se ha utilizado el editor de texto Microsoft Word®. La bibliografía se ha gestionado con el software y complemento Zotero®, siguiendo las normas de Vancouver.

## **METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA**

Para alcanzar los objetivos propuestos se realizó una búsqueda bibliográfica durante los meses de septiembre y octubre de 2021. Las fuentes bibliográficas usadas han sido PubMed y Biblioteca Cochrane. Se han usado como términos “Medical Subject Headings” (MeSH) en la Base de Datos de PubMed:

#1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

#2 Progressive Fibrotic Interstitial Lung Diseases.

#3 Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.

#4 Pirfenidone.

#5 Efficacy of Pirfenidone.

#6 Safety of Pirfenidone.

Se empleó el operador booleano “AND”. Combinándose las palabras clave con los conectores para poder encontrar de la forma más precisa posibles artículos válidos.

Con el fin de acotar la búsqueda, se aplicaron como filtros: Artículos a los que se disponía acceso completo, basados en Humanos, Metaanálisis, Estudios Aleatorizados Controlados y Revisiones Sistemáticas. Como fecha de publicación aquellos comprendidos entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de octubre de 2021. Por último, aquellos escritos en inglés, castellano o catalán.

En la Biblioteca Cochrane se utilizaron como términos MESH:

#1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

#2 Progressive Fibrotic Interstitial Lung Diseases.

#3 Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.

#4 Pirfenidone.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión han sido artículos que evaluaban la eficacia y seguridad de la Pirfenidona en la FPI, en otras EPID-FP y en EPID inclasificable-FP. Centrándonos en Revisiones Sistemáticas, Metaanálisis y Ensayos Clínicos Aleatorizados, en inglés, castellano o catalán.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se rechazaron los artículos de Ensayos en animales, de Casos Clínicos, aquellos que no estuvieran escritos en inglés, castellano o catalán y aquellos a los que no se pudo tener acceso al artículo completo.

Figura 5. Diafragma de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos para la revisión.

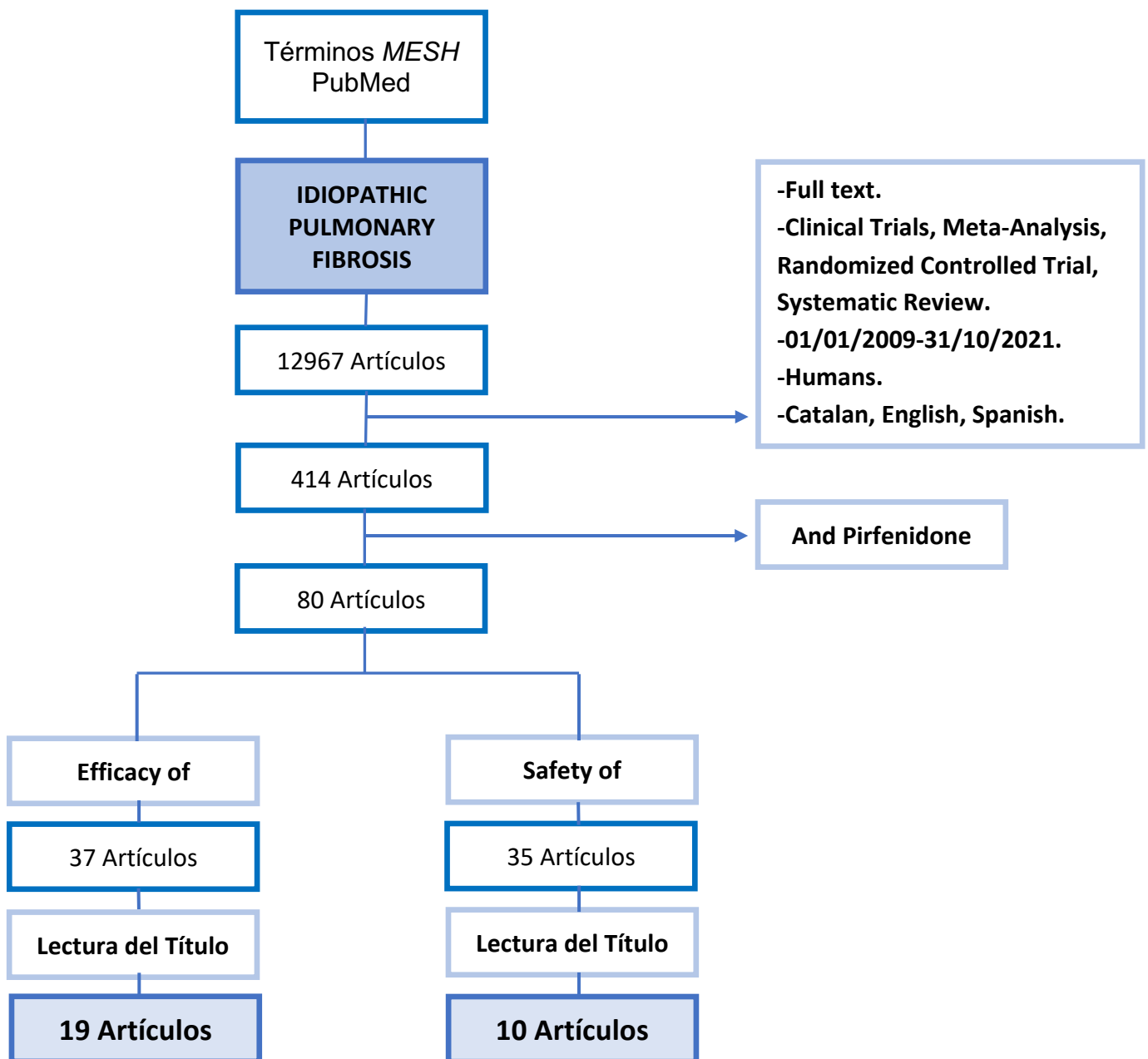


Figura 6. Diafragma de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos (Pubmed)

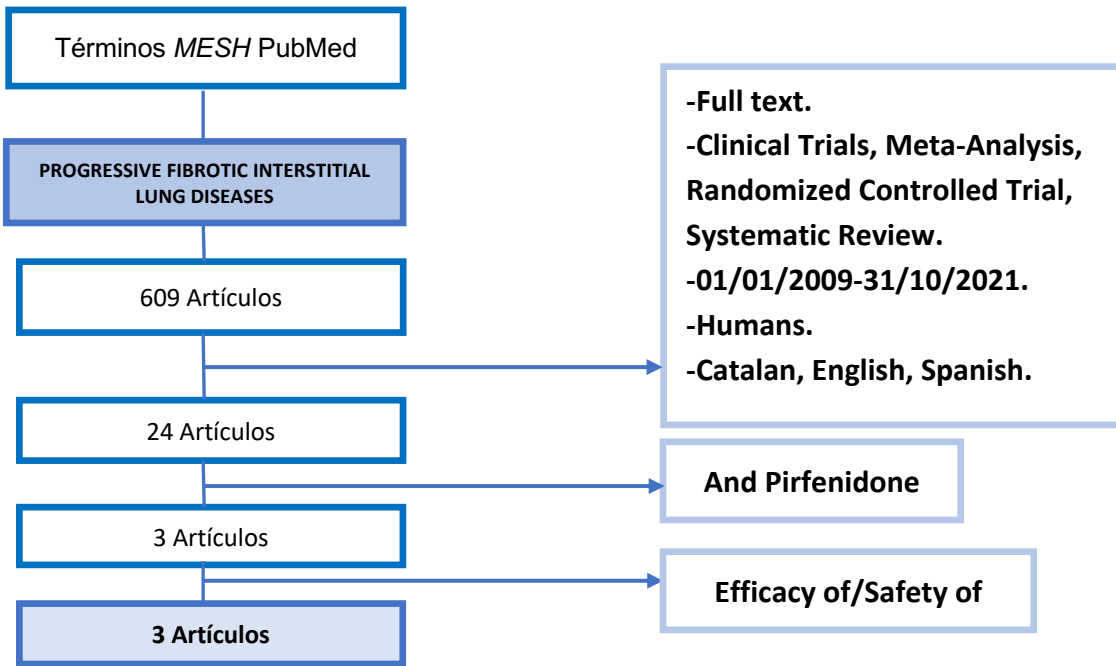


Figura 7. Diafragma de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos (Pubmed)

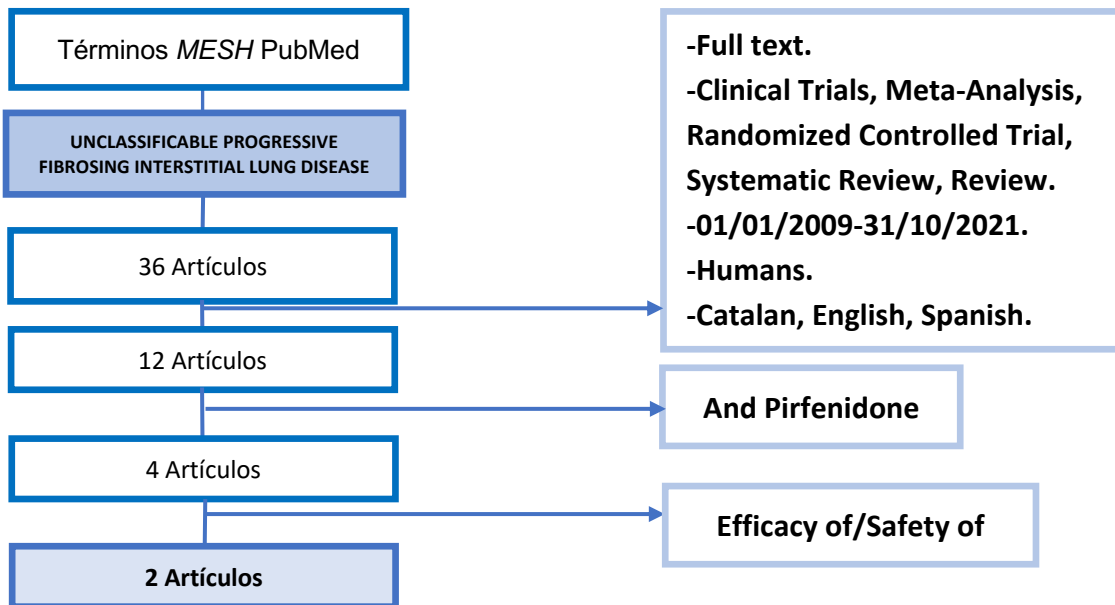
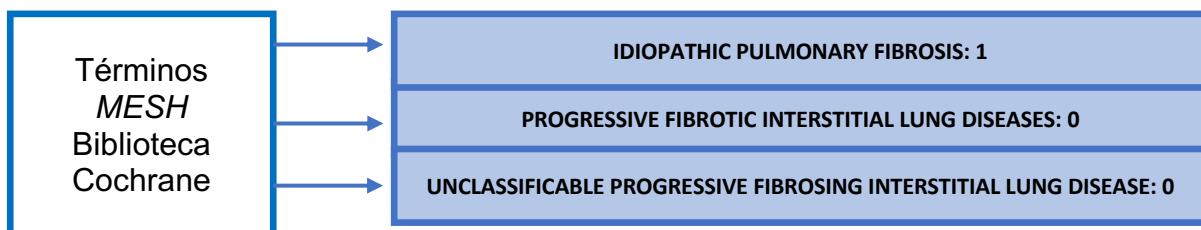


Figura 8. Diafragma de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos Biblioteca Cochrane



## RESULTADOS

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIRFENIDONA EN FPI

#### 1. EFICACIA

La eficacia de la Pirfenidona ha sido evaluada en los estudios mostrados en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

ESTUDIO	n°	Descenso CV (L) o % FVC	p	SLP	p	MORTALIDAD (POR FPI)*	p
<b>Taniguchi H (19)</b>	Pir: 163 Pla: 104	Pir:-0,09 L Pla:-0,16 L	0,04	Pir: 8 Pla: 15	0,028	-----	-----
<b>Capacity 004 Y 006 (20)</b>	Pir: 432 Pla: 347	Pir: -8,5% Pla: -11%	0,005	HR 0,74; (0,57-0,96)	0,025	HR 0,48; (0,24-0,95)*	0,003
<b>Ascend (21)</b>	Pir: 278 Pla: 277	Pir: -6,5% Pla:-17,7%	<0,001	HR 0,57; (0,43-0,77)	<0,001	HR 0,44; (0,11-1,72)*	0,23
<b>Spagnolo (22)</b>	Pir: 873 Pla: 728	-----	0,006	HR 0,7; (0,56-0,88)	0,002	-----	-----
<b>Albera (24)</b>	Pir: 623 Pla: 624	-----	<0,001	-----	<0,001	-----	-----
<b>Nathan (25)</b>	Pir: 90 Pla: 80	Pir: -0,15 L Pla:-0,278 L	0,003	-----	-----	HR 0,28; (0,09-0,86)	0,01
<b>Di Martino (26)</b>	Pir: 876 Pla: 733	-----	-----	-----	-----	HR 0,5; (0,31-0,83)	-----

El estudio de *Taniguchi H* (19) un ensayo clínico (ECA) en fase III mostró una disminución significativa del descenso de la CV en el grupo tratado con Pirfenidona vs placebo en la semana 52 y una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de Pirfenidona frente a placebo en pacientes tratados con dosis alta de Pirfenidona.

Los estudios *CAPACITY* (*CAPACITY 004* y *CAPACITY 006*) dos ensayos simultáneos, fase III, cuyos datos fueron publicados en un mismo artículo (20) mostraron distintos resultados cuando su evaluación se realizó de forma individual o conjunta:

- En *CAPACITY 004* en la semana 72, Pirfenidona a dosis alta (2403 mg/día) redujo significativamente la disminución media en el porcentaje de la FVC predicha en comparación con placebo (reducción de la FVC - 8% frente a -12,4%, p=0,001), redujo la proporción de pacientes con un descenso de la FVC del 10% o mayor (20% de los pacientes en el grupo de la Pirfenidona y 35% en el grupo placebo, p=0,001) y mostró una mejoría significativa en la SLP (HR 0,64, IC 95%: 0,44-0,95; p=0,023) con una reducción del 36% del riesgo de muerte o de progresión de la enfermedad. En el grupo de Pirfenidona a dosis baja (1197 mg/día) no se alcanzó la significación para los parámetros anteriormente indicados.
- En *CAPACITY 006* no se observaron diferencias significativas entre los grupos de Pirfenidona y placebo en el porcentaje del cambio de la FVC predicha a la semana 72; el cambio medio fue de -9% en pacientes con Pirfenidona y de -9,6% en pacientes en el grupo placebo. Tampoco se observó ningún efecto significativo sobre la SLP.
- El análisis agrupado de los dos estudios *CAPACITY* demostró una superioridad estadísticamente significativa de Pirfenidona a dosis de 2403 mg/día frente a placebo en diferentes aspectos clínicamente relevantes mostrados en la Tabla 2:
  - Descenso en la disminución de la FVC después de 72 semanas de tratamiento.
  - Porcentaje de pacientes con un descenso mayor o igual del 10% en la FVC (21% frente a 31%; p=0,003).
  - Duración de la SLP.
  - En la población agrupada de los dos estudios hubo menos muertes en general sin alcanzar la significación, pero si fue significativamente menor la mortalidad por FPI en el grupo tratado con Pirfenidona.

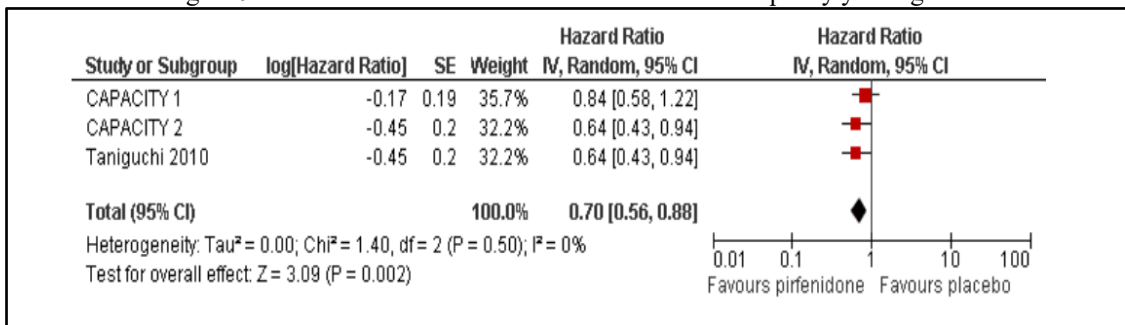
En el estudio *ASCEND* (21) un ECA en fase III los resultados a las 52 semanas han mostrado con Pirfenidona en comparación con el placebo:

- Una reducción del 47,9% en la proporción de pacientes con una disminución  $\geq 10\%$  en la FVC y un aumento relativo del 132,5% en la proporción de pacientes sin disminución de la FVC ( $p < 0,001$ ). Este efecto del tratamiento fue evidente ya en la semana 13 y aumentó a lo largo de todo el ensayo.
- Una reducción del riesgo relativo de muerte o progresión de la enfermedad de un 43%.
- En el análisis de mortalidad por todas las causas mostró menos muertes en el grupo de Pirfenidona que en el grupo placebo, pero la diferencia no fue significativa (HR 0,55, IC del 95%, 0,26 a 1,15,  $p=0,10$ ). Se produjeron muertes por FPI en 3 pacientes en el grupo de Pirfenidona y en 7 pacientes en el grupo placebo respectivamente.
- En el análisis de mortalidad por todas las causas en la población agrupada de 1247 pacientes (555 del estudio *ASCEND* y 692 de los estudios *CAPACITY*) Pirfenidona redujo el riesgo de muerte a 1 año en un 48% en comparación con placebo (HR 0,52, IC del 95%, 0,31 a 0,87,  $p=0,01$ ). Además, en esta población, el riesgo de muerte por FPI a 1 año se redujo en un 68% en el grupo de Pirfenidona en comparación con el grupo placebo (HR 0,32, IC del 95%, 0,14 a 0,76,  $p=0,006$ ).

El metaanálisis de *Spagnolo* (22), publicado en la revisión Cochrane, previamente a la publicación del estudio *ASCEND*, con inclusión de los ensayos *CAPACITY* y el ensayo de Taniguchi, mostró los siguientes hallazgos:

- Pirfenidona reducía significativamente el SLP en un 30%. Datos que se muestran en la figura 9.
- El efecto beneficioso de Pirfenidona en el cambio en la CV sobre el valor inicial (diferencia de medias 0,08L, IC del 95%: 0,03 a 0,13,  $p= 0,0006$ ). No obstante, los datos de Pirfenidona sobre los efectos en la función pulmonar solo se evaluaron en dos estudios (*Azuma 2005* y *Taniguchi 2010*), con un total de 314 pacientes.

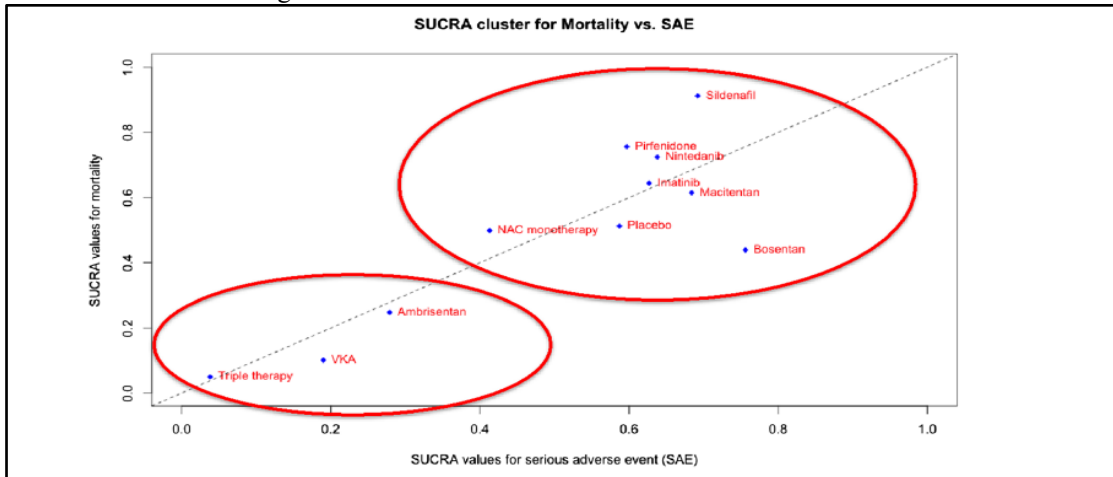
Figura 9. SLP Pirfenidona vs Placebo en los Estudios Capacity y Taniguchi.



*Rochweg y colaboradores* (23) realizaron un metaanálisis en red para comparar 10 tratamientos diferentes en la FPI frente a placebo durante un año. En la evaluación de la eficacia de la Pirfenidona se incluyeron cuatro ECAS: *Azuma 2005*, *Taniguchi 2010*, *Capacity 004* y *006* y *ASCEND* con los siguientes resultados:

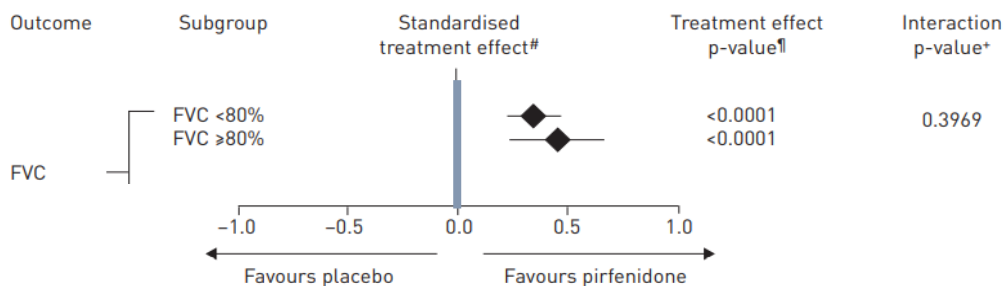
- El análisis de la superficie bajo la curva de clasificación acumulada (SUCRA) para cada tratamiento sugirió que Pirfenidona, Nintedanib y Sildenafil son los tratamientos con mayor probabilidad de reducir la mortalidad en la FPI, esto lo podemos observar en la figura 10.
- La comparación indirecta no mostró diferencias significativas en la mortalidad entre Pirfenidona y Nintedanib (OR 1,05, IC del 95%, 0,45 a 2,78).

Figura 10. Análisis SUCRA de reducción de la mortalidad.



Albera y colaboradores (24) realizaron un estudio post hoc en la población agrupada de los ensayos CAPACITY y ASCEND en la que los pacientes fueron estratificados en subgrupos en función de su FVC inicial  $\geq$  al 80% (146 pacientes recibieron Pirfenidona y 170 placebo) versus FVC inicial  $<$  al 80% (477 pacientes en el grupo Pirfenidona y 454 en el grupo placebo) valorados a las 52 semanas. En este estudio los pacientes tratados con Pirfenidona tenían significativamente menos probabilidades de tener una disminución  $\geq$  del 10% de la FVC o muerte durante 12 meses para todos los subgrupos de pacientes. Este resultado se refleja en la figura 11.

Figura 11. Disminución FVC  $\geq$  del 10% o muerte durante 12 meses Pirfenidona vs Placebo



El análisis post-hoc de Nathan y colaboradores (25) incluyó a todos los pacientes aleatorizados a Pirfenidona o placebo de los ensayos ASCEND y CAPACITY con una función pulmonar más disminuida (% FVC inicial  $<$  al 50% y/o DLCO  $<$  35%); aunque en los ensayos originales los pacientes tenían mejor función pulmonar se incluyeron en este análisis si tenían una DLCO entre 30% y 35% o si experimentaron una disminución en el % de la FVC a menos del 50%, entre la selección y el inicio del estudio, en un periodo máximo de 8 semanas (127 inscritos en ASCEND y 43 en CAPACITY). En este análisis:

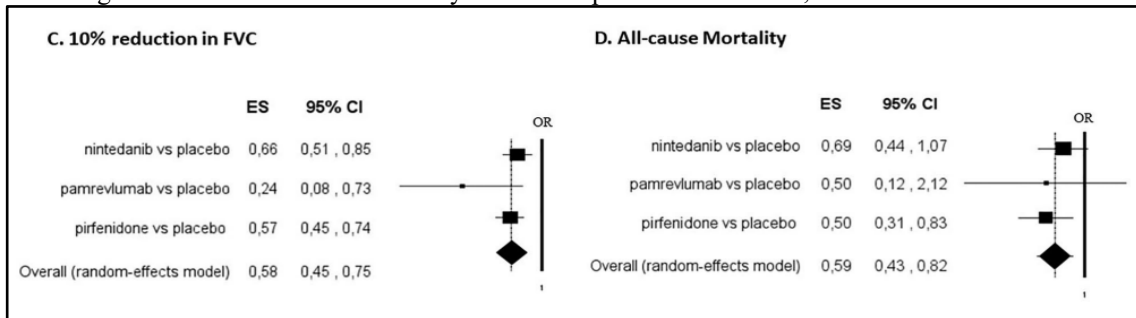
- Un 16,7% de los pacientes del grupo de Pirfenidona experimentaron una disminución absoluta del % de la FVC  $>$  al 10% durante 52 semanas frente al 35% con placebo y la disminución anual de la FVC fue significativamente menor con Pirfenidona que con placebo.
- El porcentaje de pacientes que fallecieron por cualquier causa fue de 4,4% en el brazo de la Pirfenidona en comparación con el 15% con placebo durante 52 semanas
- Los pacientes tratados con Pirfenidona tuvieron un riesgo significativamente menor de mortalidad por todas las causas en comparación con placebo.

En el metaanálisis de Di Martino (26) publicado en el 2021 que incluyó todos los ECA comentados previamente en este trabajo:

- Los pacientes tratados con Pirfenidona tuvieron un menor riesgo de experimentar un descenso en el porcentaje de la FVC predicha de al menos un 10% (HR=0,57, IC del 95%=0,45-0,74).

- Comparada con placebo, Pirfenidona redujo la mortalidad por todas las causas, como podemos observar en la figura 12 obtenida de la referencia.

Figura 12. Disminución FVC 10% y mortalidad por todas las causas, Pirfenidona vs Placebo.



### 1.1 Discusión de los resultados de la eficacia

En el ensayo de *Taniguchi* (19) dos dosis diferentes de Pirfenidona mostraron ser eficaces mientras que en el estudio *CAPACITY 004* (20) se observó una relación dosis-respuesta de eficacia, a favor de la dosis mayor (2403 mg/día), dosis con la que se realizaron posteriormente los diferentes estudios.

Los análisis de los datos agrupados de los dos estudios *CAPACITY (004 y 006)* (20), *ASCEND* (21) y el metaanálisis de *Spagnolo* (22) respaldan el efecto beneficioso de la Pirfenidona sobre el menor descenso en el porcentaje de la FVC predicha en pacientes con FPI con una alteración de la función pulmonar leve a moderada.

La diferencia en los resultados sobre el cambio en el porcentaje de la FVC predicha en la semana 72 en los estudios *CAPACITY* puede explicarse porque, aunque la tasa de disminución con el tiempo fue similar en los dos grupos de Pirfenidona, esto fue diferente en los grupos placebos, con una disminución más atenuada de la FVC en el grupo placebo en el estudio 006. Esta disminución en el *CAPACITY 006* se explica por una mayor proporción de pacientes con diagnóstico reciente de FPI y un mayor número de pacientes en el grupo placebo con enfisema, circunstancias asociadas con una disminución reducida de la FVC (20).

El efecto del tratamiento con Pirfenidona sobre la FVC en los estudios *CAPACITY 004* (20) y *ASCEND* (21) surgió precozmente y aumentó durante el transcurso del ensayo, lo que resultó en una reducción aproximada de la mitad en la tasa de declive de la FVC a un año en el estudio *ASCEND*.

En el estudio post hoc de *Albera* (24) se observó el mismo efecto favorable de la Pirfenidona sobre la FVC en pacientes con función pulmonar preservada ( $FVC \geq 80\%$ ) o no, lo cual avala el inicio del tratamiento con Pirfenidona independientemente del estadio basal de la función pulmonar en estos pacientes. Sin embargo, tiene la limitación de que es un estudio post hoc de tres ensayos con ligeras diferencias en el diseño inicial, con un número mayor de pacientes con función pulmonar menos preservada al diagnóstico por lo que los resultados de este análisis deben ser interpretados con cautela.

Los resultados del análisis post hoc de *Nathan* (25) en pacientes con FPI avanzada sugieren que los beneficios del tratamiento con Pirfenidona sobre la función pulmonar en este subgrupo de pacientes son consistentes con los observados en la población general agrupada de estudios previos, que incluía a pacientes con una gama más variada de deterioro de la función pulmonar.

La magnitud del efecto de la Pirfenidona sobre la SLP de la enfermedad fue evidente en la población agrupada de los estudios *CAPACITY* (20), *ASCEND* (21), metaanálisis de *Spagnolo* (22) y en el de *Di Martino* (26).

El efecto de la Pirfenidona sobre la reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con FPI con deterioro de la función pulmonar leve a moderada se evidenció en el estudio *CAPACITY 004* (20), en la población agrupada del estudio *ASCEND* (21), en el metaanálisis de *Rochweg* (23) y en el *Di Martino* (26). Es importante destacar que en la población agrupada de los dos estudios *CAPACITY* Pirfenidona redujo significativamente la mortalidad por FPI, hecho que también se evidenció de forma significativa en el análisis de la población agrupada del estudio *ASCEND*.

En el metaanálisis de *Rochweg* (23) a través de una comparación indirecta realizada con otros fármacos, encontró que no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre Pirfenidona y Nintedanib. Por el contrario, el metaanálisis de *Di Martino* (26) mostró que solo Pirfenidona reduce significativamente la mortalidad por todas causas frente a Nintedanib y Pamrevlumab. Varias limitaciones hay que reseñar en este último metaanálisis:

- La población de pacientes inscritos en el estudio de Pamrevlumab fue menor que la incluida en los estudios para Pirfenidona y Nintedanib
- La duración del tratamiento con Pamrevlumab fue de 48 semanas y de hasta 72 semanas con Pirfenidona, si bien los análisis en este metaanálisis se realizaron a las 48 o 52 semanas para combinar datos en puntos comunes

Por tanto, es posible que todo ello afecte a los resultados finales de este metaanálisis.

El análisis post hoc de *Albera* (24) confirmó la reducción de la mortalidad en pacientes con FVC preservada tratados con Pirfenidona.

Por otra parte, el estudio post hoc de *Nathan* (25) muestra que el efecto sobre la mortalidad de la Pirfenidona fue mayor en pacientes con enfermedad más avanzada que en la población agrupada, hallazgo que se debe en gran medida a la mayor tasa de mortalidad en el grupo placebo de pacientes con enfermedad avanzada. Así la tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con placebo fue del 15% en el subgrupo con FPI avanzada en comparación con la población agrupada, en la que dicho evento ocurrió en el 6,7%. En este análisis, Pirfenidona redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 72% en pacientes con enfermedad avanzada frente a un 48% en la población agrupada. Los resultados de este análisis están limitados por su naturaleza post hoc, por el número relativamente pequeño de pacientes con función pulmonar más deteriorada medida por el % en la FVC (la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron por una DLCO < al 35%) y porque se habían excluido a pacientes con comorbilidades. Por lo que es posible que este estudio pueda no representar a los pacientes en vida real, en los que a medida que la enfermedad progresa van apareciendo comorbilidades.

## 2. SEGURIDAD

En la mayoría de los ensayos clínicos la seguridad de la Pirfenidona fue evaluada de forma simultánea a su eficacia. Los resultados sobre la seguridad de la Pirfenidona se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

ESTUDIO	%TEAE	%TEAE GRAVE	%RETIRADA FÁRMACO	TEAE MÁS FRECUENTE PIR
<b>Taniguchi H (19)</b>	Pir: 98,2-100 % Pla: 99,1%	-----	Pir: 18,3-20% Pla: 13,1%	Fotosensibilidad
<b>Capacity 004 Y 006 (20)</b>	98%	Pir: 33% Pla: 31%	Pir: 15% Pla: 9%	Náuseas
<b>Ascend (21)</b>	-----	Pir: 19,8% Pla: 24,9%	Pir: 14,4% Pla: 10,8%	Náuseas
<b>Valeyre (27)</b>	97,9%	53%	35%	Náuseas
<b>Recap (28)</b>	98%	54%	33,8%	Empeoramiento FPI
<b>Albera (24)</b>	-----	Pir: 9,7 / 6,8% Pla: 6,8 / 5,9%	-----	Fotosensibilidad
<b>Nathan (25)</b>	Pir: 100% Pla: 96,3%	Pir: 27,8% Pla: 40%	Pir: 14,4% Pla: 21,3%	Náuseas

En el ensayo de *Taniguchi* (19), la fotosensibilidad fue el principal evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) con Pirfenidona, observado en el 51% de los pacientes en el grupo de alta dosis y en el 53% en el grupo de baja dosis, con carácter leve en el 70 al 80% de los casos. La fotosensibilidad, la anorexia, los mareos y el aumento de la Glutámico Pirúvico Transaminasa (GPT) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de dosis alta que en el grupo placebo. Al contrario, la nasofaringitis y la infección de vías respiratorias bajas (IVRB) fueron significativamente menos comunes en el grupo de dosis alta que en el placebo. Del grupo de dosis alta 20 pacientes y 11 del grupo de dosis bajas abandonaron el



tratamiento por TEAEs durante el estudio, sin diferencias estadísticas frente a 14 pacientes del grupo placebo. La mayoría de los TEAEs desaparecieron al descender la dosis o con la suspensión temporal del fármaco.

Casi todos los pacientes en ambos estudios *CAPACITY* (20) informaron de algún TEAE (765 de 779, un 98% del total de sujetos a estudio). Los eventos adversos más comunes reportados en pacientes con Pirfenidona a dosis de 2403 mg/día, con al menos una incidencia 1,5 veces mayor en relación con placebo, fueron los gastrointestinales (dispepsias, vómitos y anorexia), los trastornos de la piel (erupción cutánea, fotosensibilidad) y el mareo, en general leves a moderados, y con mejoría de estos tras la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento. Los TEAE graves ocurrieron en 113 de los 345 pacientes del grupo de la Pirfenidona y en 109 de 347 pacientes en el grupo placebo. Más pacientes en el grupo de la Pirfenidona que en el grupo placebo tuvieron elevaciones mayores a 3 veces el límite superior de la normalidad de Alanina Aminotransferasa (GOT) y GPT, aunque todas fueron reversibles y sin secuelas clínicas. El tratamiento se interrumpió por eventos adversos en 51 de 345 pacientes del grupo de Pirfenidona y en 30 de 347 pacientes del grupo placebo. El evento más común que condicionó la suspensión del fármaco en ambos grupos fue la progresión de la FPI en un 3%. Hubo menos muertes por cualquier causa 19 (6%) frente a 29 (8%) y menos muertes relacionadas con FPI 12 (3%) frente a 25 (7%) en los grupos de Pirfenidona a dosis altas que en el grupo placebo.

En el estudio *ASCEND* (21) los eventos gastrointestinales y los relacionados con la piel fueron más comunes en el grupo de Pirfenidona que en el placebo; los gastrointestinales se informaron en 15 pacientes (5,4%) en el grupo de la Pirfenidona y en 4 pacientes (1,4%) en el grupo placebo y los relacionados con la piel en 5 pacientes (1,8%) en el grupo de Pirfenidona y 1 paciente (0,4%) en el placebo. Estos eventos fueron leves a moderados, reversibles y sin secuelas. La tos, el empeoramiento de la FPI y la disnea ocurrieron con más frecuencia en el grupo placebo 15 (5%) vs 8 (2,9%). Los TEAE graves sucedieron en 55 pacientes en el grupo de Pirfenidona y en 69 pacientes en el grupo placebo, siendo el TEAE grave más común el empeoramiento de la FPI, que se informó en 7 pacientes (2,5%) en el grupo de la Pirfenidona y en 27 pacientes (9,7%) en el grupo placebo. Se produjeron elevaciones en el nivel de GOT o GPT en 8 pacientes (2,9%) en el grupo de Pirfenidona y en 2 pacientes (0,7%) en el placebo; todas las elevaciones fueron reversibles y sin consecuencias clínicas significativas. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en el estudio ocurrieron en 40 pacientes en el grupo de Pirfenidona y en 30 en el grupo de placebo y el evento adverso que condicionó con más frecuencia esta interrupción fue un empeoramiento de la FPI, en 3 pacientes (1,1%) en el grupo de Pirfenidona y en 15 (5,4%) en el grupo placebo. Hubo menos muertes en el grupo de Pirfenidona 8 (2,9%) que en el grupo placebo 15 (5,4%) entre el inicio y 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio.

En el estudio de *Valeyre y colaboradores* (27) se incluyeron en el análisis todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de Pirfenidona de los estudios *CAPACITY* y todos los pacientes que recibieron una dosis del fármaco en el estudio 002 (estudio de uso compasivo de Pirfenidona en pacientes con FPI o Fibrosis pulmonar secundaria) y estudio *RECAP* (28) (estudio abierto de extensión en pacientes que completaron cualquiera de los dos *CAPACITY* o el estudio en curso *ASCEND*), con un total de 789 pacientes. La mediana de duración de la exposición a la Pirfenidona fue de 2,6 años (rango, 1 semana a 7,7 años). Un total de 293 pacientes (37,1%) habían recibido tratamiento con Pirfenidona durante 3 o más años y 175 pacientes (22,2%) 4 años o más. Casi todos los pacientes (99,7%) informaron de al menos un TEAE y un 53% de ellos de un TEAE grave. Los eventos gastrointestinales y los relacionados con la piel fueron los más frecuentes: náuseas (40%), dispepsia (21%), vómitos (18%) y erupción cutánea (26%). Se produjeron elevaciones reversibles de GOT o GPT en el 2,7% de los pacientes. El tratamiento se interrumpió debido a eventos adversos en 277 pacientes y fue el empeoramiento de la FPI (8,7%) el evento más común que llevó a la suspensión del tratamiento. Hubo un total de 123 muertes emergentes del tratamiento (15,6%), de ellas 88 (11,2%) fueron relacionadas con la FPI.

El estudio *RECAP* (28) fue un estudio abierto de extensión, de un solo brazo en pacientes con FPI que completaron cualquiera de los estudios *CAPACITY* o *ASCEND* para evaluar la seguridad de Pirfenidona a largo plazo. De los 1334 pacientes que habían participado en estos ensayos, 1058 fueron incluidos en *RECAP*. La media de exposición a Pirfenidona fueron de 122 semanas, con una dosis media (DE) de 2091 mg/día. La mayoría de los pacientes informaron de 1 o más TEAE. Los TEAEs más frecuentes fueron: empeoramiento de la FPI (33,6%), tos (31,3%) y disnea (30,9%). Las náuseas fueron notificadas en 21,6% de los pacientes y la erupción cutánea en el 11,6%. Se informaron de TEAEs graves en 571 pacientes, siendo los más frecuentes el empeoramiento de la FPI (21,7%) y la neumonía (8,5%). En general, 557 pacientes (52,6%) tuvieron una interrupción del tratamiento y 209 (19,1%) tuvieron 3 o más interrupciones.



El TEAE más frecuentes que provocó la retirada de Pirfenidona fue la progresión de la FPI (16,8%), ahora bien, de los pacientes que abandonaron el estudio por TEAE (n= 358), 243 pacientes lo abandonaron por un efecto adverso no relacionado con la progresión de la FPI. La muerte como resultado de un TEAE se informó en 231 pacientes (21,8%) y los TEAE más frecuentes que resultaron en muerte fueron el empeoramiento de la FPI (12,6%) e Insuficiencia Respiratoria (2,7 %).

En el análisis post hoc de *Albera* (24) la incidencia de TEAE en general fue similar en todos los subgrupos de pacientes, siendo los más frecuentes los gastrointestinales, respiratorios y los relacionados con la piel y de carácter leve a moderado. No hubo tampoco diferencias en el tipo de evento adverso entre los distintos subgrupos. Sin embargo, los TEAEs que llevaron a la interrupción del tratamiento y los TEAEs graves fueron más frecuentes en pacientes con función pulmonar menos preservada, apareciendo en un 9,7% en pacientes con Pirfenidona y en un 6,8% con placebo, frente a un 6,8% con Pirfenidona y un 5,9% con placebo en el subgrupo de pacientes con función pulmonar preservada. Hubo más muertes emergentes del tratamiento en el subgrupo de pacientes con FVC < al 80%, con 29 (6,4%) de muertes en el grupo placebo frente a 12 (2,5%) en el grupo de Pirfenidona.

En el análisis post hoc de *Nathan* (25) el 100% en el brazo de la Pirfenidona y el 96,3% de los pacientes del brazo placebo informaron de al menos un TEAE. En el brazo de Pirfenidona 25 pacientes y 32 en el del placebo informaron de al menos un TEAE grave. Los TEAE graves informados en 2 o más pacientes fueron: angina de pecho (4 con Pirfenidona, 0 con placebo), gastroenteritis viral (0 con Pirfenidona, 2 con placebo), neumonía (4 con Pirfenidona, 2 con placebo), disnea e Insuficiencia respiratoria (0 con Pirfenidona y 2 con placebo) y empeoramiento de la FPI (3 con Pirfenidona y 15 con placebo). Un total de 13 pacientes en el brazo de Pirfenidona y 17 del grupo placebo interrumpieron el tratamiento por efectos adversos y el motivo más frecuente de la suspensión fue la progresión de la FPI (0 con Pirfenidona y 10 con placebo).

## 2.2 Discusión

En los ensayos de *Taniguchi* (19), *CAPACITY* (004 y 006) (20), *ASCEND* (21) y en los análisis post hoc de *Albera* (24) y *Nathan* (25) casi todos los pacientes informaron de al menos un TEAE. Los eventos gastrointestinales y los relacionados con problemas en la piel fueron los más frecuentes y afectaron en un porcentaje mayor a los pacientes tratados con Pirfenidona que con placebo, generalmente con un grado de severidad leve a moderado.

En el ensayo de *Taniguchi* (19) estos TEAEs fueron más comunes en el grupo que recibió Pirfenidona a dosis elevada. En el análisis post hoc de *Albera* (24) la frecuencia y el tipo de TEAE fue similar en pacientes con función pulmonar preservada o no. En el análisis post hoc de *Nathan* (25) la frecuencia y el tipo de TEAEs en pacientes con FPI más avanzada tratados con Pirfenidona fue similar que en los pacientes con FPI leve a moderada que fueron evaluados en los otros ensayos.

En el estudio de *Valeyre* (27) la incidencia de TEAEs fue consistente con la observada en los ensayos previamente mencionados a pesar de la mediana de duración más prolongada de su estudio. Sin embargo, la frecuencia de estos TEAEs fue menor en el estudio *RECAP* (28), lo cual podría atribuirse al sesgo que supone ser un estudio de extensión, en el cual los pacientes ya habían recibido previamente durante más de un año Pirfenidona.

En el estudio de *Valeyre* (27) y en el *RECAP* (28) el análisis de eventos adversos de nueva aparición en intervalo de 6 meses demostró que los eventos adversos gastrointestinales y los relacionados con la piel tienden a ocurrir de forma precoz tras el inicio del tratamiento, disminuyen notablemente su frecuencia después de los primeros 6 meses y se mantienen con una frecuencia baja durante los intervalos posteriores. Estos datos demuestran que la exposición prolongada a Pirfenidona no aumenta el riesgo de estos TEAEs.

Las elevaciones clínicamente significativas de las transaminasas ocurrieron con más frecuencia en todos los estudios en el brazo de la Pirfenidona, aunque fueron reversibles y sin consecuencias clínicas relevantes. En los estudios *CAPACITY* (20) el porcentaje de pacientes tratados con Pirfenidona en los que se detectó esta alteración analítica fue ligeramente superior (4%) que en el resto de los estudios (menos del 3%), incluidos los estudios de *Valeyre* (27) y *RECAP* (28), en los que el tratamiento fue más prolongado en el tiempo. Por tanto, estos datos no indican una evidencia de mayor riesgo de elevaciones clínicamente significativas de las enzimas hepáticas en tratamientos de larga duración con Pirfenidona y respaldan las recomendaciones actuales de realizar pruebas de función hepática a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses tras iniciar la terapia y posteriormente cada 3 meses (29).



En el estudio de *Valeyre* (27) y en el *RECAP* (28) en los que se evalúa la seguridad de la Pirfenidona a largo plazo se informó de un porcentaje mayor de efectos adversos graves que en los estudios *CAPACITY* (20) y *ASCEND* (21); sin embargo, cuando se ajustó por la duración de la exposición la tasa de efectos adversos graves fue similar en todos. La diferencia en la incidencia bruta de TEAEs graves se debió en gran medida a la mayor incidencia de progresión de la FPI, un hallazgo coherente con la mediana de duración más larga en dichos estudios y la naturaleza progresiva de la enfermedad.

En el análisis post hoc de *Albera* (24) y en el de *Nathan* (25) se notificaron una mayor frecuencia de TEAEs graves en pacientes con función pulmonar menos preservada, especialmente en el brazo placebo. El empeoramiento de la FPI fue el TEAE grave más común en todos los estudios y el evento que con más frecuencia motivó la interrupción del tratamiento. Ahora bien, en el estudio *RECAP* (28) la mayoría de las interrupciones (23%) se debieron a eventos adversos no relacionados con la progresión de la FPI. En dicho estudio los TEAEs que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en el primer año de tratamiento, lo que sugiere que los pacientes deben ser controlados de forma estrecha durante este periodo inicial de la terapia para reducir el riesgo de interrupción, tal como ha sido demostrado en los programas de apoyo al paciente al inicio del tratamiento.

Hubo menos muertes emergentes del tratamiento en los pacientes tratados con Pirfenidona que con placebo en los estudios *CAPACITY* (20) y *ASCEND* (21). En los estudios de *Valeyre* (27) y en el *RECAP* (28) el porcentaje de estas muertes fue mayor que en los anteriores, siendo el TEAE más frecuente que resultó en la muerte la FPI, en relación con la mayor duración de estos estudios y la evolución progresiva de esta patología.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIRFENIDONA EN EPID-FP NO FPI

### 1. EFICACIA

La eficacia de la Pirfenidona en EPID-FP distintas a la FPI fue evaluada en el estudio *RELIEF* (30), un ensayo fase 2B paralelo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado con placebo en pacientes que cumplían como criterio de progresión el haber mostrado un descenso anual en el % de la FVC de al menos un 5%, documentado en 3 mediciones de espirometría dentro de los 6 a 24 meses antes de su inclusión en el estudio. Se incluyeron un total de 127 pacientes con diagnóstico de EPID asociada a conectivopatía, Neumonía Intersticial no Específica (NINE) fibrótica, Neumonitis de Hipersensibilidad Crónica y Fibrosis Pulmonar inducida por asbesto. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a Pirfenidona o placebo y el periodo de estudio fue de 48 semanas. El estudio fue finalizado de forma anticipada por un lento reclutamiento de pacientes.

El objetivo principal fue el cambio en el % de la FVC predicha desde la línea base hasta la semana 48 y los objetivos secundarios fueron: SLP, evaluación de cambios relativos desde el inicio hasta la semana 48 en menos del 5% de la FVC predicha, del 5 al 10% y menos del 10% en la FVC predicha y otros (DLCO, PM6M, calidad de vida y tiempo hasta el deterioro clínico).

En el análisis intermedio Pirfenidona consiguió una disminución significativamente menor en el % de la FVC predicha desde el inicio hasta la semana 48 que el placebo ( $p=0,043$ ), con una mayor proporción de pacientes con una disminución menor al 5% en la FVC desde el inicio hasta la semana 48 con Pirfenidona 25 (71%) que con placebo 15 (47%). El análisis de los datos por subgrupos no se realizó por el pequeño tamaño muestral.

EL análisis global mostró una disminución significativamente menor en el % de la pendiente de la FVC predicha en el grupo de Pirfenidona versus el grupo placebo, que era independiente de la imputación de los valores faltantes ( $p = 0.037$  con imputación y  $p= 0,047$  sin imputación de los datos faltantes). No hubo diferencias entre el tratamiento con Pirfenidona y placebo respecto a la SLP.

#### 1.1 Discusión

Los resultados del estudio *RELIEF* (30) muestran el efecto favorable de la Pirfenidona sobre el entrecimiento en el descenso de la FVC en estos pacientes. Este resultado emerge de un análisis intermedio realizado por una finalización anticipada del estudio tras reclutar solo el 34% del total previsto como tamaño muestral, lo cual podría ser valorado como un sesgo importante.

El efecto sobre la disminución en el % de la FVC predicha a la semana 48 en los pacientes tratados con Pirfenidona no fue evaluado en los diferentes subgrupos de pacientes según la patología por el pequeño



número de pacientes en cada grupo y por la variación en el número de pacientes según la patología. Aunque en menor valor absoluto, los efectos relativos observados del tratamiento con Pirfenidona en estos pacientes estaban en un rango similar al observado en los ensayos clínicos con Pirfenidona en pacientes con FPI (21) y en pacientes con EPID – FP Inclasificables (31).

## 2. SEGURIDAD

La seguridad de la Pirfenidona en pacientes con esta patología ha sido evaluada en el estudio *RELIEF* (30). En este ensayo, 61 pacientes del total (48%) presentó al menos un TEAE. El número de TEAEs estuvo igualmente repartido entre los grupos de Pirfenidona y placebo. Los eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsias y pérdida de peso) fueron más frecuentes con Pirfenidona, mientras que la disnea y las infecciones respiratorias ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo Placebo.

Hubo más TEAEs graves en el grupo placebo (35 pacientes, un 56%) que en el grupo de la Pirfenidona (26 pacientes, un 41%) incluyendo: infecciones, 5(8%) con Pirfenidona frente a 10 (16%) con placebo, empeoramiento de la enfermedad, 2(3%) con Pirfenidona y 7 (11%) con placebo y trastornos cardíacos, 1 (2%) con Pirfenidona versus 5(8%) con placebo. No se observaron eventos adversos nuevos o inesperados a pesar del tratamiento inmunosupresor de base en algunos de estos pacientes. Se notificaron 5 muertes en el grupo placebo (8%), 3 de ellas de causa respiratoria y una muerte en el grupo de Pirfenidona (2%); sin relacionarse con problemas respiratorios.

### 2.1 Discusión

El perfil de seguridad y de tolerabilidad mostrado en el estudio *RELIEF* (30) fue similar al descrito en ensayos anteriores en pacientes con FPI (21), a pesar de la terapia antiinflamatoria/inmunosupresora a la que estaban sometidos los pacientes de este estudio.

Los desequilibrios entre los grupos de tratamiento en relación con la mortalidad general y las infecciones respiratorias, capturadas como eventos adversos graves, favoreció a Pirfenidona, posiblemente por el bloqueo que produce sobre el factor transformador de crecimiento epitelial alveolar (TGF)- $\beta$ , dado que la señalización de este factor resulta en una mayor susceptibilidad a bacterias y virus (32), por lo que Pirfenidona ayudaría a reducir esta susceptibilidad a infecciones en una cohorte en la que alrededor del 70% de todos los pacientes recibían tratamiento único o combinado inmunosupresor.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIRFENIDONA EN EPID INCLASIFICABLES

### 1. EFICACIA

La eficacia de la Pirfenidona en EPID-FP Inclasificables ha sido evaluada en un ensayo Fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en pacientes entre 18 y 85 años con FVC  $\geq$  al 45%, DLCO  $\leq$  30%, más del 10% de fibrosis en el TACAR y con un TACAR realizado 12 meses anteriores, FEV1/FVC%  $\geq$  70% , distancia en PM6M 150 metros o más y enfermedad progresiva, definida como una disminución del más del 5% de la FVC predicha o empeoramiento clínico por la EPI subyacente en los 6 meses anteriores (31). Un total de 253 pacientes fueron aleatorizados (1: 1) a recibir 2403 mg/día vía oral de Pirfenidona o placebo durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó por uso concomitante de Micofenolato y presencia o ausencia de neumonía con características autoinmunes. Los pacientes fueron instruidos para el uso y lectura de la espirometría empleando un espirómetro portátil. Los resultados se evaluaron en visitas programadas cada 4 semanas durante el periodo de tratamiento de 24 semanas. El objetivo principal de valoración fue el cambio medio previsto en la FVC desde el inicio durante 24 semanas, medido por espirometría diaria domiciliaria.

Los criterios de valoración secundarios fueron: cambio en la FVC basal medida por espirometría en el hospital, proporción de pacientes con una disminución  $>$  al 5% o al 10% absoluto o relativo en el % de la FVC por espirometría en el hospital, cambio en el % de la DLCO predicha desde el inicio, cambio en PM6M basal, modificaciones en cuestionarios de la tos y la disnea, proporción de pacientes con hospitalizaciones por todas las causas y no de causa respiratoria, tiempo hasta la primera exacerbación y supervivencia libre de progresión. También se realizó un análisis de subgrupos del cambio medio en la FVC desde el inicio hasta la semana 24 medido por espirometría en el hospital para evaluar la respuesta al



tratamiento en subgrupos estratificados por edad, sexo, peso, función pulmonar, tratamiento con Micofenolato y presencia o ausencia de neumonía intersticial con características autoinmunes.

El análisis del objetivo primario no pudo realizarse debido a dos problemas con los valores registrados en las espirometrías domiciliarias: las lecturas registradas se vieron afectadas por problemas con la fiabilidad de la técnica y la aplicación de un modelo estadístico de regresión lineal no fue adecuado en pacientes con un pequeño número de lecturas recogidas en un corto periodo de tiempo, obteniendo valores inverosímiles. Por el contrario, los supuestos estadísticos si se cumplieron al aplicarlos sobre los objetivos secundarios:

- A la semana 24, la disminución media de FVC fue menor en el grupo de la Pirfenidona (-17,8 ml frente a -113,0 ml), diferencia entre grupos de 95,3 ml (IC 95% 35,9 a 154,6,  $p=0,002$ ).
- Menos pacientes en el grupo de Pirfenidona que en el grupo placebo tuvo una disminución absoluta en el % de la FVC predicha de más del 5%, 47 pacientes (37%) de 127 en el grupo de Pirfenidona vs 74 (59%) de 126 en el grupo placebo; (OR 0,42, IC 95%: 0,25 a 0,69,  $p=0,001$ ) y una disminución absoluta de más del 10% en el % de la FVC predicha 18 pacientes (14%) frente a 34 (27%); (OR 0,44, IC 95%: 0,23 a 0,84,  $p=0,011$ ).
- Una disminución en el % predicho de la FVC de más del 5% se informó con menos frecuencia en pacientes tratados con Pirfenidona que con placebo 66 pacientes (52%) de 127 en el grupo de Pirfenidona frente a 84 (67%) de 126 pacientes en el grupo placebo; (OR 0,55, IC 95% 0,33 a 0,91,  $p=0,018$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos para una disminución relativa de más del 10% en el % de la FVC predicha.
- No hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión entre los 2 grupos.
- No fueron significativos los resultados obtenidos en el análisis de exacerbaciones, ingresos hospitalarios y tiempo hasta la muerte por causa respiratoria.

En el análisis de los subgrupos del cambio medio de la FVC desde el inicio hasta la semana 24 medido por espirometría en el hospital, en general se observó un beneficio del tratamiento con Pirfenidona, independientemente de la edad, sexo, función pulmonar y presencia o ausencia de neumonía con características autoinmunes. El análisis del subgrupo estratificado por peso corporal y tratamiento con Micofenolato sugería un efecto positivo del tratamiento, pero no pudo realizarse una interpretación significativa de los datos por el pequeño tamaño muestral.

## 1.1 Discusión

En el estudio de Maher y colaboradores (31), el análisis del objetivo primario estuvo afectado por problemas técnicos y analíticos imprevistos con la espirometría domiciliaria, que hicieron que el modelo estadístico planificado no pudiese ser aplicado a los resultados obtenidos para su valoración. Sin embargo, los resultados de los principales objetivos secundarios apoyan que la administración de Pirfenidona durante 24 semanas enlentece la progresión de la enfermedad en comparación con placebo en pacientes con EPID-FP Inclasificable.

En este estudio los resultados a favor de Pirfenidona en comparación con placebo se observaron a través de varios objetivos secundarios, en cuyo análisis se utilizó la espirometría en el hospital para determinar la FVC, que es la estándar aceptada en los ensayos clínicos en FPI (21), siendo la disminución prevista a las 24 semanas en la FVC 95,3 ml más baja en pacientes que recibieron Pirfenidona en comparación con los del grupo placebo. Aunque este resultado no es directamente comparable debido a las diferencias en el manejo de los datos faltantes, es similar al beneficio del tratamiento obtenido en el descenso medio de la FVC en el análisis agrupado de los ensayos fase 3 de Pirfenidona en FPI, en los que se observó una diferencia de unos 104 ml para Pirfenidona versus placebo después de 24 semanas de tratamiento, llegando a 148 ml a las 52 semanas (33).

Debido al pequeño tamaño muestral no se pudieron obtener conclusiones respecto a la posible influencia del Micofenolato en el efecto de la Pirfenidona en este estudio.

Este estudio es importante porque no existe evidencia directa para guiar el tratamiento de pacientes con EPID inclasificables y no hay ningún fármaco aprobado en esta patología; en la práctica clínica el manejo de estos pacientes se realiza asumiendo un diagnóstico probable (34) y valorando los paralelismos observados en el comportamiento fibrosante progresivo y en el pronóstico con la FPI (35) y precisamente los resultados de este estudio indican que las similitudes en el comportamiento entre la FPI y EPID inclasificables podrían extenderse a la respuesta al tratamiento con Pirfenidona, al mostrar su eficacia en este grupo de pacientes.

La interpretación de estos resultados tiene varias limitaciones además de los problemas derivados de la espirometría domiciliaria: los pacientes con EPID inclasificable representan un grupo heterogéneo de población por lo que el efecto del tratamiento puede ser variable, es posible que pacientes sin biopsia considerados como EPID inclasificables en este estudio pudieran tener un patrón patológico subyacente de NIU típico de FPI, así como la corta duración del tratamiento.

## 2. SEGURIDAD

La seguridad de la Pirfenidona en esta patología fue evaluada de forma conjunta a la eficacia (31). En este análisis se excluyeron 2 pacientes del grupo placebo porque no recibieron tratamiento por error en la aleatorización.

Se informaron TEAEs en 120 (94%) de los pacientes tratados con Pirfenidona y en 101 (81%) de 124 pacientes en el grupo placebo. Los eventos relacionados con problemas en la piel presentaron una frecuencia similar en los dos grupos, con una diferencia menor al 10%. Los trastornos gastrointestinales relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de la Pirfenidona que con placebo, apareciendo en 60 pacientes (47%) tratados con Pirfenidona y en 32 (26%) pacientes del grupo placebo. Hubo TEAEs graves en 18 pacientes (14%) en el brazo de la Pirfenidona y en 20 (16%) pacientes del brazo placebo. En 19 pacientes (15%) del grupo de Pirfenidona y 5 (4%) pacientes del grupo placebo se registró un TEAE que motivó la interrupción del tratamiento. Durante el periodo de estudio se notificaron 2 muertes, una en cada grupo, pero no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

### 2.1 Discusión

Los resultados del estudio de *Maier y colaboradores* (31) sobre la seguridad y el perfil de tolerabilidad de la Pirfenidona en pacientes con EPID-FP Inclasificable fueron consistentes con los observados en pacientes con FPI, mostrando similar frecuencia y tipo de TEAEs (36).

La proporción de pacientes tratados con Pirfenidona que presentó algún TEAE severo fue baja y no se identificaron nuevos eventos adversos emergentes del tratamiento en estos pacientes a los ya descritos en otros ensayos de FPI (21).

## CONCLUSIONES

Del **objetivo principal** de este trabajo y conforme a lo desarrollado en el mismo, las conclusiones obtenidas son:

- Pirfenidona es eficaz en el tratamiento de la FPI al disminuir la pérdida de la función pulmonar, aumentar la SLP y descender su mortalidad.
- Pirfenidona es un fármaco seguro en el tratamiento de la FPI, con efectos adversos leves a moderados y reversibles en la mayoría de los pacientes.

Las conclusiones respecto a los **objetivos secundarios** son:

- Pirfenidona podría atenuar la progresión de la enfermedad medida por la pérdida de la FVC en EPID-FP no FPI, aunque son necesarios nuevos estudios que confirmen este efecto.
- Pirfenidona es segura en el tratamiento de EPID -FP no FPI, con un perfil de efectos secundarios similar al encontrado en pacientes con FPI.
- Los pacientes con EPID- FP inclasificable podrían beneficiarse del tratamiento con Pirfenidona, con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable, pero se requiere mayor investigación para evaluar su eficacia en este grupo de pacientes.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- David L Lederer, M.D and Fernando J Martínez,MD. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl J. Med* 2018, 378:1811-23.
- 2.- Cordier J-F, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J.* octubre de 2013;42(4):916-23.
- 3.- Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 6 de junio de 2013;368(23):2192-200.
- 4.- Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de abril de 2014;189(7):770-8.
- 5.- Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1721-31.
- 6.- 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;183(6):788-824.
- 7.- Justin M. Oldham, MD, MSA, \*, Carlo Vancheri, MD, PhD. Rethinking Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Chest Med* 42 (2021) 263–273.
- 8.- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44- 68.
- 9.- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343-53.
- 10.- Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir.* 2017;34(8):900-68.
- 11.- Borie R, Aurelieu J, Beltrano G, Manali E, Pradere P, Spagnolo R and Crestani B. Pharmacological management of IPF. *Respirology* 2016, 21:615-625.
- 12.- Marlies Wijsenbeek, MD and Vicent Cottin, MD. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med* 2020; 383: 958-68.
- 13.- Peter M George, Paolo Spagnolo, Michael Kreuter, Goksel Altinisik, Martina Bonifazi, Fernando J Martinez, Philip L Molyneaux, Elisabetta A Renzoni, Luca Richeldi, Sara Tomassetti, Claudia Valenzuela, Carlo Vancheri, Francesco Varone, Vincent Cottin, Ulrich Costabel, and the Erice ILD working group\*. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 925-34.
- 14.- Vicent Cottin MD. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019; 28:190109.
- 15.- Marlies Wijsenbeek, Michael Kreuter, Amy Olson, Aryeh Fischer, Elisabeth Bendstrup, Christopher D Wells, Christopher P Denton, Baher Mounir, Leila Zouad-Lejour, Manuel Quaresma & Vincent Cottin (2019): Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Current Practice in Diagnosis and Management, Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2019.164704.
- 16.- Sabina A. Gulera and Christopher J. Ryerson. Unclassifiable interstitial lung disease: from phenotyping to possible treatments. *Curr Opin Pulm Med* 2018, 24:461–468.
- 17.- Guler SA, Ellison K, Algamdi M, et al. Heterogeneity in unclassifiable interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:854–863.
- 18.- Hyldgaard C, Bendstrup E, Wells AU, Hilberg O. Unclassifiable interstitial lung diseases: clinical characteristics and survival. *Respirology* 2017; 22:494–500.
- 19.- Taniguchi H, Ebina M, Koudoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir* 2010;35: 821-9.
- 20.- 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;1760-9
- 21.- Talmadge E. King, Jr., M.D., Williamson Z. Bradford, M.D., Ph.D., Socorro Castro-Bernardini, M.D., Elizabeth A. Fagan, M.D., Ian Glaspole, M.B., B.S., Ph.D., Marilyn K. Glassberg, M.D., Eduard Gorina, M.D., Peter M. Hopkins, M.D., David Kardatzke, Ph.D., Lisa Lancaster, M.D., David J. Lederer, M.D., Steven D. Nathan, M.D., Carlos A. Pereira, M.D., Steven A. Sahn, M.D., Robert Sussman, M.D., Jeffrey J. Swigris, D.O., and Paul W. Noble, M.D., for the ASCEND Study Group\*. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-92.



- 22.- Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.
- 23.- Bram Rochweg, Binod Neupane, Yuan Zhang, Carlos Cuello Garcia, Ganesh Raghu, Luca Richeldi, Jan Brozek, Joseph Beyene and Holger Schünemann. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Medicine* (2016) 14:18 DOI 10.1186/s12916-016-0558-x.
- 24.- Carlo Albera<sup>1</sup>, Ulrich Costabel<sup>2</sup>, Elizabeth A. Fagan<sup>3</sup>, Marilyn K. Glassberg<sup>4</sup>, Eduard Gorina<sup>3</sup>, Lisa Lancaster<sup>5</sup>, David J. Lederer<sup>6</sup>, Steven D. Nathan<sup>7</sup>, Dominique Spirig<sup>8</sup> and Jeff J. Swigris<sup>9</sup>. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48: 843–851.
- 25.- Steven D. Nathan, Ulrich Costabel, Carlo Albera, Jürgen Behr, Wim A. Wuyts, Klaus-Uwe Kirchgaessler, John L. Stauffer, Elizabeth Morgenthien, Willis Chou, Susan L. Limb, Paul W. Noble. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respiratory Medicine* 153 (2019) 44–51.
- 26.- Enrica Di Martino, PharmD, Alessio Provenzani, PharmD, Patrizio Vitulo, MD and Piera Polidori, PharmD. Systematic Review and Meta-analysis of Pirfenidone, Nintedanib, and Pamrevlumab for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Pharmacotherapy* 2021, Vol. 55(6) 723–731.
- 27.- Dominique Valeyre, Carlo Albera, Williamson Z. Bradford, Ulrich Costabel, Talmadge E. King Jr, Jonathan A. Leff, Paul W. Noble, Steven A. Sahn and Roland M. du Bois. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* (2014) 19, 740–747 doi: 10.1111/resp.12297.
- 28.- Ulrich Costabel, Carlo Albera, Lisa H. Lancaster, Chin-Yu Lin, Philip Hormel, Henry N. Hulter, Paul W. Noble. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration* 2017;94: 408–415 DOI: 10.1159/000479976
- 29.- Vincent Cottin, Bruno Crestani, Dominique Valeyre, Benoit Wallaert, Jacques Cadranel, Jean-Charles Dalphin, Philippe Delaval, Dominique Israel-Biet, Romain Kessler, Martine Reynaud-Gaubert, Bernard Aguilaniu, Benoît Bouquillon, Philippe Carre', Claire Danel, Jean-Baptiste Faivre, Gilbert Ferretti, Nicolas Just, Serge Kouzan, François Lebargy, Sylvain Marchand-Adam, Bruno Philippe, Grégoire Pré'vot, Bruno Stach, François Thivolet-Be'jui, Jean-François Cordier and the French National Reference Centre and the Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 193–214.
- 30.- Jürgen Behr, Antje Prasse, Michael Kreuter, Johannes Johow, Klaus F Rabe, Francesco Bonella, Reiner Bonnet, Christian Grohe, Matthias Held, Heinrike Wilkens, Peter Hammerl, Dirk Koschel, Stefan Blaas, Hubert Wirtz, Joachim H Ficker, Wolfgang Neumeister, Nicolas Schönfeld, Martin Claussen, Nikolaus Kneidinger, Marion Frankenberger, Simone Hummler, Nicolas Kahn, Silke Tello, Julia Freise, Tobias Welte, Petra Neuser, Andreas Günther, on behalf of the RELIEF investigators\*. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021 Published Online March 30, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3).
- 31.- Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 147–57.
- 32.- Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the immune response by TGF- $\beta$ : from conception to autoimmunity and infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9: a022236.
- 33.- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243–53.
- 34.- Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology* 2016; 21: 51–56.
- 35.- Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076.
- 36.- Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3: e000105.