

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Enfermedades Pulmonares

## Pirfenidona

### Eficacia y Seguridad de la Pirfenidona en la Fibrosis Pulmonar Idiopática y otras Enfermedades Intersticiales Progresivas

Institute of Life Sciences, Pisa, Italia; Hospital Universitario Germans  
Trias i Pujol Badalona, Barcelona, España, y otros centros participantes

**Cardiac Failure Review**  
8:1-8, Abr 2022



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Eficacia y Seguridad de la Pirfenidona en la Fibrosis Pulmonar Idiopática y otras Enfermedades Intersticiales Progresivas

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Beyond**

de  
**Aimo A, Spitaleri G, Emdin M y colaboradores**

integrantes de  
Institute of Life Sciences, Pisa, Italia; Hospital Universitario Germans Trias i Pujol Badalona,  
Barcelona, España, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

**Cardiac Failure Review**

8:1-8, Abr 2022

**La pirfenidona es un agente antifibrótico, asociado con beneficios indudables en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Debido a sus mecanismos de acción, podría utilizarse para otras enfermedades pulmonares y cardíacas, así como en otros trastornos vinculados con fibrosis excesiva.**

## Introducción

La pirfenidona (PFD) es un fármaco de uso oral, con propiedades antifibróticas, que se utiliza para el tratamiento de enfermedades pulmonares con fibrosis progresiva y es uno de los agentes aprobados para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la forma más común y más agresiva de las neumonías intersticiales idiopáticas, asociada con pronóstico muy desfavorable, con una mediana de supervivencia de entre 2 y 5 años en los pacientes que no reciben agentes antifibróticos.

## Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

La PFD es una molécula sintética pequeña que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; la vida media es de alrededor de 3 horas. El fármaco se metaboliza en el hígado, esencialmente por medio del sistema citocromo P450; el 80% y el 20% se eliminan por orina y heces, respectivamente, como 5-carboxi-pirfenidona. La PFD inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno, al interferir con la señalización dependiente del factor de crecimiento beta (*transforming growth factor-β* [TGF-β]) y de otros factores de crecimiento. La PFD aumenta la expresión de diversas metaloproteinasas de la matriz (MMP) que reducen la acumulación de matriz extracelular.

Este fármaco reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias, especialmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), e interleuquina (IL)-4 e IL-13. Y también modula la actividad y la proliferación de los linfocitos T y B, e inhibe la formación del complejo proteico responsable del reconocimiento de las señales de estrés e implicado en la aparición y el mantenimiento de las respuestas inflamatorias (inflamatosoma NLRP3).

## Fibrosis pulmonar idiopática

Los mecanismos fisiopatogénicos precisos involucrados en la FPI no se conocen con precisión, pero el trastorno se caracteriza por áreas de fibrosis, apariencia del parénquima en panal de abeja y distorsión de la estructura. La incapacidad del epitelio alveolar para reparar eficazmente las lesiones y las alteraciones epigenéticas podrían inducir activación aberrante de las células alveolares endoteliales, con síntesis exagerada de factores profibróticos, quimiocinas, MMP y factores procoagulantes, asociados con proliferación y diferenciación de los fibroblastos. El TGF-β probablemente sea el factor de crecimiento más importante en la FPI, ya que estimula los fibroblastos y las células endoteliales alveolares.

En un estudio se demostraron los efectos protectores de la PFD por vía oral en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. La PFD se asocia con inhibición de la fibronectina y de la producción de actina alfa de músculo liso, un factor importante para la transición de fibroblastos a miofibroblastos en el pulmón, en presencia de TGF-β. La información en conjunto avala fuertemente la importancia de la inhibición de la vía del TGF-β para el tratamiento de la FPI.

En un modelo murino de trasplante de pulmón, la PFD suprimió la activación de las células dendríticas, las cuales cumplen un papel decisivo en la presentación de antígenos a las células T; también evitó la proliferación de los linfocitos T y la síntesis de citoquinas proinflamatorias. La PFD reduce la polarización de los macrófagos alveolares hacia el fenotipo M2, con propiedades profibróticas.

En un estudio realizado en 1999 con pacientes con FPI en estadio terminal, los índices de mortalidad asociados con el uso de PFD fueron de 22% y 37% al año y a los 2 años, respectivamente; en la mayoría de los pacientes,

el tratamiento atenuó la disminución de la función pulmonar. La PFD se toleró bien; los efectos adversos fueron mínimos y desaparecieron luego de interrumpido el tratamiento. En otro estudio de 2002 con pacientes con FPI avanzada tratados con PFD, los puntajes radiográficos pulmonares, la función pulmonar y la presión parcial de oxígeno en sangre arterial tendieron a estabilizarse, aunque el tratamiento no prolongó la supervivencia de manera significativa, probablemente por la escasa duración del tratamiento.

En un estudio de fase II, el uso de PFD en dosis máxima de 1800 mg por día, el tratamiento no se asoció con cambios significativos en el criterio principal de valoración, es decir la desaturación más baja de oxígeno durante la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), en pacientes con FPI. Sin embargo, el abordaje fue eficaz en términos de diversos criterios secundarios de valoración, entre ellos la atenuación de la disminución de la capacidad vital (CV;  $p = 0.037$ ) y la prevención de exacerbaciones agudas de la FPI a los 9 meses ( $p = 0.003$ ).

Respecto de placebo, la PFD produjo más efectos adversos, aunque sin afectar la adhesión a la terapia. En un estudio de 2010 de fase III se evaluaron los efectos de la PFD en dosis de 1800 mg por día, respecto de 1200 mg diarios, en pacientes con FPI. Se demostró la eficacia de la dosis alta de PFD para retrasar el deterioro de la CV y para aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP).

Se realizaron dos estudios aleatorizados, a doble ciego e internacionales (CAPACITY 004 y CAPACITY 006), con 779 pacientes con FPI. En el CAPACITY 004 ( $n = 435$ ) se observaron diferencias significativas en la CV forzada como porcentaje del valor esperado (CVF%) en la semana 72, respecto de los valores de inicio, entre los sujetos que recibieron PFD en dosis alta (2403 mg/día), respecto de los asignados a placebo ( $p = 0.001$ ). En el estudio CAPACITY 006 ( $n = 344$ ) se observaron resultados favorables para este criterio de valoración en la semana 48 ( $p = 0.005$ ), pero no en la semana 72 ( $p = 0.501$ ). Los efectos adversos, principalmente gastrointestinales y cutáneos, fueron de intensidad leve a moderada y no afectaron la adhesión a la terapia.

En el estudio ASCEND, 555 pacientes con FPI fueron asignados de manera aleatoria a PFD (2403 mg/día) o placebo durante un año. En el grupo de tratamiento activo se observó una reducción del 50%, respecto del grupo control (17% y 32%, respectivamente) en el criterio principal de valoración, es decir la disminución de la CVF% en al menos un 10% o la mortalidad en la semana 52. Además, el porcentaje de pacientes sin deterioro de la CVF% aumentó en 133% en el grupo de PFD ( $p < 0.001$ ).

Los individuos tratados con PFD también tuvieron una reducción relativa del 28% ( $p = 0.04$ ) en la disminución de la distancia caminada en la PC6M, y prolongación de la SLP en 43% ( $p < 0.001$ ). En un análisis conjunto de los resultados de los estudios CAPACITY y ASCEND, con 1247 pacientes, el tratamiento con PFD redujo significativamente el riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa al año en un 48% ( $p < 0.01$ ) y el riesgo de mortalidad vinculada con la FPI en un 68% al año

( $p = 0.006$ ). Asimismo, el tratamiento con PFD en dosis de 2403 mg/día redujo el porcentaje de pacientes con disminución del 10% o más en la CVF%, o de mortalidad en un 44%, y aumentó la proporción de sujetos sin deterioro de la función pulmonar en 59%. La eficacia de la PFD sería independiente de la gravedad de la enfermedad basal.

## Enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas

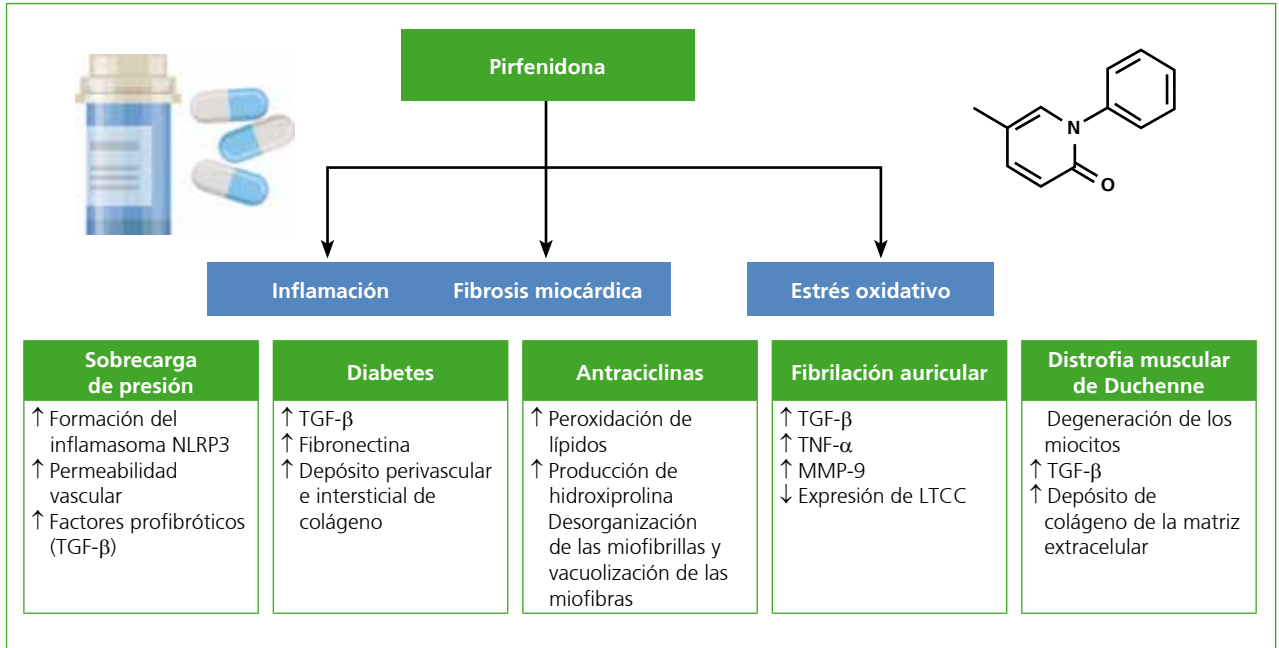
Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de trastornos fibrosantes pulmonares, de diversa etiología. Por ejemplo, pueden ser una complicación de enfermedades del tejido conectivo, como la artritis reumatoidea, la esclerosis sistémica y la polimiositis, o secundarias a la exposición ambiental a diversos antígenos (neumonitis crónica por hipersensibilidad) o a la exposición ocupacional (asbestos); en ciertos casos, la causa no se logra identificar. En los enfermos con EPID se suele indicar tratamiento con agentes antifibróticos, como PFD y nintedanib.

En el estudio LOTUSS de 2016 se mostró un perfil aceptable de tolerabilidad de la PFD en pacientes con EPID asociada con esclerosis sistémica; en otra investigación, el tratamiento se vinculó con mejoras o estabilización de la CVF%. Actualmente se estudian los efectos de este fármaco en pacientes con secuelas fibróticas de la COVID-19.

## Enfermedad cardíaca con fibrosis

La fibrosis del miocardio, con depósito excesivo de matriz extracelular, es el proceso fisiopatogénico común en la mayoría de las enfermedades cardíacas y es responsable de las alteraciones funcionales y estructurales. Las enfermedades cardíacas con mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento con PFD incluyen el infarto agudo de miocardio, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca (IC), especialmente la IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada. De hecho, se considera que, en este fenotipo de IC, la inflamación microvascular coronaria y la fibrosis del miocardio cumplen un papel fisiopatogénico decisivo.

En diversos modelos con animales se analizaron los efectos del tratamiento con PFD en la cardiopatía con sobrecarga de presión, en la miocardiopatía asociada con la diabetes, la miocardiopatía inducida por antracilinas, la fibrilación auricular y la distrofia muscular de Duchenne, con resultados alentadores. En la Figura 1 se resumen los efectos antifibróticos de la PFD en diversos modelos de cardiopatía, como en la miocardiopatía por sobrecarga de presión, la miocardiopatía de la diabetes, la miocardiopatía inducida por antracilinas y la miocardiopatía del infarto agudo de miocardio, así como en la fibrilación auricular y la distrofia muscular de Duchenne. Asimismo, en un estudio clínico retrospectivo de fase II con pacientes con IC y FEVI preservada se observaron resultados positivos con el tratamiento con PFD. En el único ensayo clínico, controlado con placebo, aleatorizado y a doble ciego con pacientes con cardiopatía, FEVI  $\geq 45\%$  y fibrosis del miocardio en la resonancia magnética (estudio PIROUETTE), luego de 52 semanas de tratamiento se ob-



**Figura 1.** Efectos cardioprotectores de la pirfenidona.

LTCC, canal de calcio tipo L; MMP-9, metaloproteinasa de la matriz; NLRP3, familia de proteína NLR con dominio de pirina 3; TGF-β, factor de crecimiento beta; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa.

servó una reducción absoluta del volumen extracelular del 0.7% en el grupo de tratamiento activo, en comparación con un aumento del 0.5% en el grupo control; la diferencia entre los grupos fue leve, pero significativa ( $p = 0.009$ ); también se registraron reducciones leves, pero significativas, de los niveles séricos del péptido natriurético de tipo B. En cambio, no se observaron resultados favorables en términos de las mediciones de la función diastólica, la distancia en la PC6M o los puntajes del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

### Conclusión

La PFD es un fármaco con propiedades antifibróticas; la evidencia en conjunto obtenida en ensayos clínicos y en estudios de observación realizados en el ámbito asistencial sugiere que la PFD mejora la evolución clínica de pacientes con FPI. Se estudian los posibles efectos beneficiosos de este agente en las EPID, incluida la

relacionada con el SARS-CoV-2, y en la miocardiopatía y las enfermedades renales asociadas con fibrosis sustancial. En este sentido, sin embargo, se requiere más investigación para establecer conclusiones definitivas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



**Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)**

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.info/dato/resiic.php/173597](http://www.siic.info/dato/resiic.php/173597)