



EDITORIAL

Pirfenidona: una puerta abierta a la esperanza en la fibrosis pulmonar idiopática

Pirfenidone: a door open to hope in idiopathic pulmonary fibrosis

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) representa el 50-60% de todas las neumonías intersticiales idiopáticas. Es una enfermedad diferenciada de la neumonía intersticial crónica idiopática, progresiva y fibrosante, limitada a los pulmones, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y se asocia con un patrón histológico y/o radiológico de neumonía intersticial usual (NIU)¹. Recientemente se ha publicado el nuevo documento de consenso ATS/ERS/JRS/ALAT para el diagnóstico y manejo de la enfermedad en base a la evidencia científica actualmente disponible y utilizando metodología GRADE². La precisión diagnóstica mejora con la valoración multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el abordaje de las enfermedades pulmonares difusas (aproximación dinámica integrada multidisciplinar)¹. La FPI suele evolucionar con un deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso, con un pronóstico fatal en un periodo relativamente corto de tiempo, aunque la historia natural puede variar de unos pacientes a otros y se cree que pueden existir diferentes fenotipos de la enfermedad^{3,4}.

La esencia de la patogenia de la FPI es compleja y se barajan varias teorías. Durante muchos años se consideró como desencadenante de la fibrosis la inflamación persistente en el intersticio y espacios alveolares (alveolitis); sin embargo, los tratamientos antiinflamatorios como los corticoides, inmunosupresores o citotóxicos no han mostrado ningún beneficio.

Selman et al. plantearon la hipótesis de la FPI como una enfermedad “epitelial-fibroblástica”, donde la lesión y activación de las células epiteliales generan la liberación de múltiples señales profibróticas (factor transformador de crecimiento beta (TGF-β), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1), endotelina-1 (ET-1), factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF), leucotrienos (LT) prostaglandinas (PG) y otros, todos ellos responsables del aumento de la población de fibroblastos/miofibroblastos y finalmente del depósito exagerado de matriz extracelular con destrucción de la arquitectura pulmonar⁵.

Estos avances en la comprensión de la patogénesis de la FPI han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas con el fin de diseñar estrategias más selectivas y eficaces contra esta enfermedad. A pesar de ello, en el momento actual las opciones terapéuticas son muy limitadas. Varios fármacos con propiedades antifibróticas han sido probados en ensayos clínicos fase II/III. Así, por ejemplo, el interferón gamma-1b ha mostrado resultados negativos, y el antagonista de los receptores de la endotelina 1, bosentan, tampoco reveló beneficio alguno en los objetivos primarios tanto en el estudio BUILD 1 como en el BUILD 3.

El fármaco que más expectativas ha generado es la pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridina), de administración oral. En 1995 Iyer et al. describieron sus propiedades antifibróticas al administrarla mezclada con los alimentos a hamsters con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina⁶. Desde entonces, cerca de 40 publicaciones han puesto de manifiesto la actividad de pirfenidona en diversos modelos animales de fibrosis, incluyendo pulmón, hígado, corazón y riñón. Si bien la diana molecular de pirfenidona no es conocida, su caracterización preclínica mostró una sólida evidencia de su actividad antifibrótica y antiinflamatoria *in vivo* e *in vitro*. Se ha demostrado que pirfenidona modula el depósito de matriz extracelular, la producción de citocinas y factores de crecimiento y la proliferación fibroblástica. Un aspecto importante de su mecanismo antifibrótico está asociado con la inhibición de la producción y la actividad del TGF-β.

Hasta la fecha la pirfenidona ha sido evaluada en varios ensayos clínicos en pacientes con FPI. En 1999, Raghu et al. publicaron los resultados de un estudio no controlado con placebo en el cual se administró pirfenidona (40 mg/kg hasta un máximo de 3.600 mg al día en dosis repartidas) como uso compasivo a 54 pacientes diagnosticados de FPI con progresión de su enfermedad a pesar del tratamiento convencional con corticoides con o sin inmunosupresores. La tendencia a favor de la pirfenidona se reflejó en una supervivencia global de un 78% al año y de un 63% a los 2 años⁷.

En un estudio similar, publicado en el año 2002, Nagai et al. administraron, de forma no controlada, pirfenidona a 8 pacientes con FPI; sin embargo, en este caso, tras un año de tratamiento, los resultados no fueron concluyentes⁸.

Ese mismo año se realizó un estudio randomizado controlado con placebo, llevado a cabo por Gahl et al. demostrando que pirfenidona en dosis de 2.400 mg al día retrasaba el deterioro de la función pulmonar, medida por la capacidad vital forzada (FVC), en 21 pacientes con el síndrome de Hermansky-Pudlak⁹.

Selman et al. en 2003 compararon pirfenidona con prednisona en 54 pacientes, sin encontrar diferencias significativas en la supervivencia tras un año de tratamiento¹⁰.

Estos estudios preeliminares llevaron al desarrollo de un primer ensayo multicéntrico, randomizado, controlado con placebo y doble ciego, realizado en Japón y publicado en el año 2005 por Azuma et al. en el que 107 pacientes con FPI fueron evaluados (pirfenidona: 72, placebo: 35), recibiendo dosis máxima de pirfenidona de 1.800 mg al día. El objetivo primario fue el cambio en la saturación de oxígeno más baja durante el test de la marcha de los 6 minutos (6MWT). El ensayo fue interrumpido prematuramente, a los 9 meses, por el comité ético al observar un exceso de exacerbaciones agudas de la FPI, exclusivamente en el grupo placebo (5 de los 35 pacientes de este grupo frente a ninguno en el grupo tratado con pirfenidona). A pesar de no haber alcanzado el objetivo primario, se hallaron diferencias significativas en la disminución de la FVC (variable secundaria) en favor de pirfenidona¹¹.

El estudio de Azuma et al. sentó las bases para un segundo ensayo multicéntrico japonés, fase III, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, para determinar la eficacia y seguridad de la pirfenidona. Durante 52 semanas, 275 pacientes se aleatorizaron 2:1:2 para recibir altas dosis de pirfenidona 1.800 mg al día, dosis bajas de 1.200 mg al día o placebo. El objetivo primario se cambió antes de abrir el ciego del estudio, adoptando como variable primaria el cambio de la FVC con respecto a la basal, en la semana 52. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia-tiempo libre de progresión (SLP) que se definió como muerte y/o descenso del 10% de la CV respecto a la basal. Se observaron diferencias significativas en la disminución de la FVC entre el grupo placebo (- 0,16 l) y el grupo de dosis alta (- 0,09 l) ($p = 0,0416$); también se observaron diferencias entre los dos grupos en la SLP ($p = 0,0280$). La pirfenidona fue bien tolerada, siendo la fotosensibilidad, en general de intensidad leve, el efecto secundario más destacable. En base a estos estudios, pirfenidona fue aprobada en Japón en el año 2008 para el tratamiento de la FPI¹².

En el año 2006 se puso en marcha el programa CAPACITY (*Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcome*), ensayo en fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo sobre la seguridad y eficacia de la pirfenidona. El programa CAPACITY incluía dos estudios concurrentes el 004 (n: 435) y el 006 (n: 344), en los que participaron 110 centros de Europa, entre los que se cuentan cuatro españoles, Australia y Norteamérica. Durante 72 semanas los pacientes fueron aleatorizados recibiendo dosis de pirfenidona repartidas en tres tomas diarias, en el

estudio 004: 2403 mg/día, 1197 mg/día frente a placebo y en el estudio 006: pirfenidona 2.403 mg/día frente a placebo. Se incluyeron pacientes entre 40 y 80 años, con porcentaje predicho de FVC mayor o igual al 50%, capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) de al menos un 35% y con una distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos de al menos 150 metros. El objetivo primario fue evaluar el cambio absoluto en el porcentaje del predicho de la FVC. Los objetivos secundarios fueron: SLP (que se definió como muerte, o disminución mayor del 10% del porcentaje predicho de la FVC, o mayor del 15% del porcentaje predicho de la DLCO), empeoramiento de la fibrosis pulmonar (definido como el tiempo transcurrido hasta una exacerbación aguda, trasplante pulmonar o ingreso hospitalario por problemas respiratorios), escala de disnea, 6MWT y tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax.

El resultado del estudio 004 mostró efectos a favor de pirfenidona en el cambio del porcentaje predicho de la FVC a la semana 72, así como en la SLP. No así en el estudio 006 que no mostró diferencias significativas entre el grupo pirfenidona y el grupo placebo en la semana 72 pero sí durante el primer año. Esta diferencia en los resultados podría explicarse por las características de los pacientes incluidos que en el estudio 006 eran en mayor proporción de reciente diagnóstico.

Los datos combinados de ambos estudios aportan evidencia sobre que el tratamiento con pirfenidona reduce la pérdida de función pulmonar en los pacientes con FPI, y que se asocia a una reducción del 26% del riesgo de muerte o de progresión de la enfermedad en el análisis de SLP¹³.

En el momento actual está en marcha el estudio RECAP, estudio abierto de extensión de la seguridad a largo plazo de la pirfenidona en los pacientes con FPI que han completado los estudios del programa CAPACITY.

Estos son los argumentos que avalan el lugar destacado que tiene hoy en día pirfenidona, el primer fármaco aprobado en Europa para el tratamiento de la FPI leve-moderada. Estudios futuros abordarán su eficacia en diferentes subgrupos de pacientes (¿fenotipos?) y en la terapia combinada con otros fármacos.

Actualmente pirfenidona está comercializada en Japón. La *Food and Drug Administration* (FDA), en mayo de 2010, solicitó un ensayo clínico adicional para apoyar su eficacia en la FPI.

En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha concedido la autorización de comercialización de pirfenidona para el tratamiento de la FPI de leve a moderada el 3 de marzo de 2011. En apenas unas semanas se comercializará en Alemania, Noruega y Austria y, previsiblemente, en el año 2012 en España y otros países europeos. Se abre así una puerta a la esperanza, la esperanza de poder dar respuesta a un gran reto, el de modificar el curso de esta devastadora enfermedad, la FPI.

C. Valenzuela y J. Ancochea
Servicio de Neumología. Instituto de Investigación
Sanitaria (IP). Hospital Universitario de La Princesa.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
j.ancochea@separ.es

Bibliografía

1. Ancochea J, Gómez J, Vilar J, Xaubet A, on behalf of the SEP-AR/ SEICAT/SEAP Committee. Consensus on the diagnostic of idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46Supl5):1-21.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez FJ, Behr J, Brown KK, et al, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
3. Casanova A, Girón RM, Molina M, Xaubet A, Ancochea J. Factores predictivos de supervivencia en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin.* 2009;133(9):333-36.
4. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK; Kaner RJ, King TE, Jr, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:636-43.
5. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and envolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134:136-51.
6. Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN, et al. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med.* 1995;125(6): 779-85.
7. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: Results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4,Pt.1):1061-9.
8. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2002;41(12):1118-23.
9. Gahl WA, Brantly M, Troendle J, Avila NA, Padua A, Montalvo C, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002;76(3): 234-42.
10. Selman M, Girod CE, Shifren A, Estrada A, Fitzgerald J, Safrin S, et al. A double-blind, multicenter study comparing pirfenidone and prednisone for moderate-to-severe pulmonary fibrosis. *Chest.* 2003;124(4):1165-b.
11. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pifenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-7.
12. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J.* 2010; 35:821-9.
13. Noble P, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Gassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377:1760-68.