



## Actualización en fibrosis pulmonar idiopática

### Caso clínico

## Fibrosis pulmonar idiopática: tratamiento con pirfenidona

Esteban Cano-Jiménez

Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Barcelona, España

### Caso clínico

Varón de 56 años, trabajador en un almacén sin contacto directo con productos tóxicos. Sin animales de compañía. Ex fumador desde hacía 18 años con dosis acumulada de 40 paquetes/año.

Antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con hidrocortizida, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina y dislipemia en tratamiento con atorvastatina.

Consultó por un cuadro clínico caracterizado por disnea progresiva y tos seca de 3 años de evolución. La exploración física mostraba escasos crepitantes secos bibasales a la auscultación respiratoria. El resto de la exploración física no mostró alteraciones.

Los análisis sanguíneos mostraron PCR de 2 mg/dl, hemoglobina de 14,7 g/dl y hematocrito del 46%. Los marcadores tumorales y los de autoinmunidad estaban dentro de los parámetros de la normalidad.

La radiografía de tórax mostró un índice cardiorácico ligeramente aumentado, y un patrón intersticial bilateral y difuso, de predominio en bases pulmonares. La tomografía computarizada torácica de alta resolución mostró opacidades en vidrio deslustrado con afectación de todos los lóbulos pulmonares, con patrón reticular subpleural de predominio posterior. En los lóbulos inferiores se observó engrosamiento de los septos intralobulillares así como discretas bronquiectasias cilíndricas de tracción (fig. 1A y B).

La exploración funcional respiratoria evidenció una disminución de la capacidad de transferencia para el CO: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)/capacidad vital forzada (FVC): 88%; FEV<sub>1</sub>: 3.240 ml (98% del valor de referencia); FVC: 3.660 ml (85% del valor de referencia); volumen residual (RV): 2.010 ml (90% del valor de referencia); capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO): 19,6 ml/mmHg/min (76% del valor de referencia); KCO: 4,2 min/mmHg (77% del valor de referencia). La gasometría arterial basal mostró pH: 7,42; PaO<sub>2</sub>: 82 mmHg; PaCO<sub>2</sub>: 38,7 mmHg; DA-a: 22,3 mmHg.

Se realizó un ecocardiograma que fue normal, con una fracción de eyección ventricular izquierda del 67%.

La fibrobroncoscopia no mostró alteraciones. El estudio de poblaciones celulares del LBA mostró 94% macrófagos y 6% linfocitos. El análisis microbiológico del lavado broncoalveolar fue negativo.

Ante estos hallazgos se decidió realizar una biopsia pulmonar por videotoroscopia, cuyos hallazgos fueron compatibles con neumonía intersticial usual (NIU), confirmándose la sospecha diagnóstica de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (fig. 2A y B).

Durante el siguiente año el paciente presentó un ligero empeoramiento de su disnea habitual, que se correspondía con una discreta disminución de la FVC (3.310 ml, 78% de los valores de referencia).

Se inició tratamiento con pirfenidona a dosis crecientes hasta 2.403 mg/día con buena tolerancia clínica. A la segunda semana se evidenció en los análisis sanguíneos un moderado aumento de las transaminasas (GOT, GPT), que se normalizó en los siguientes análisis sin modificación previa de las dosis de pirfenidona.

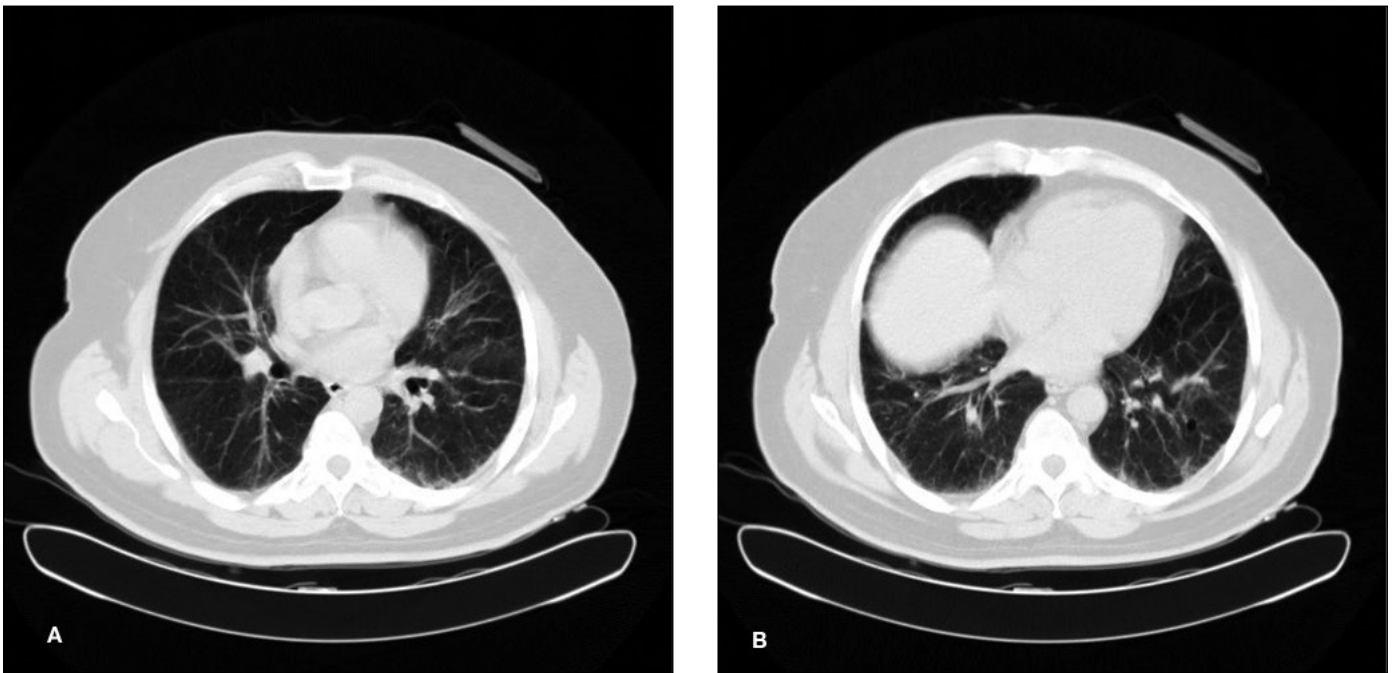
El paciente fue tratado durante 5 años con pirfenidona. No presentó mayor progresión de la clínica y se constató estabilización de las pruebas funcionales respiratorias, así como de la extensión de la enfermedad en la tomografía computarizada de alta resolución.

### Discusión

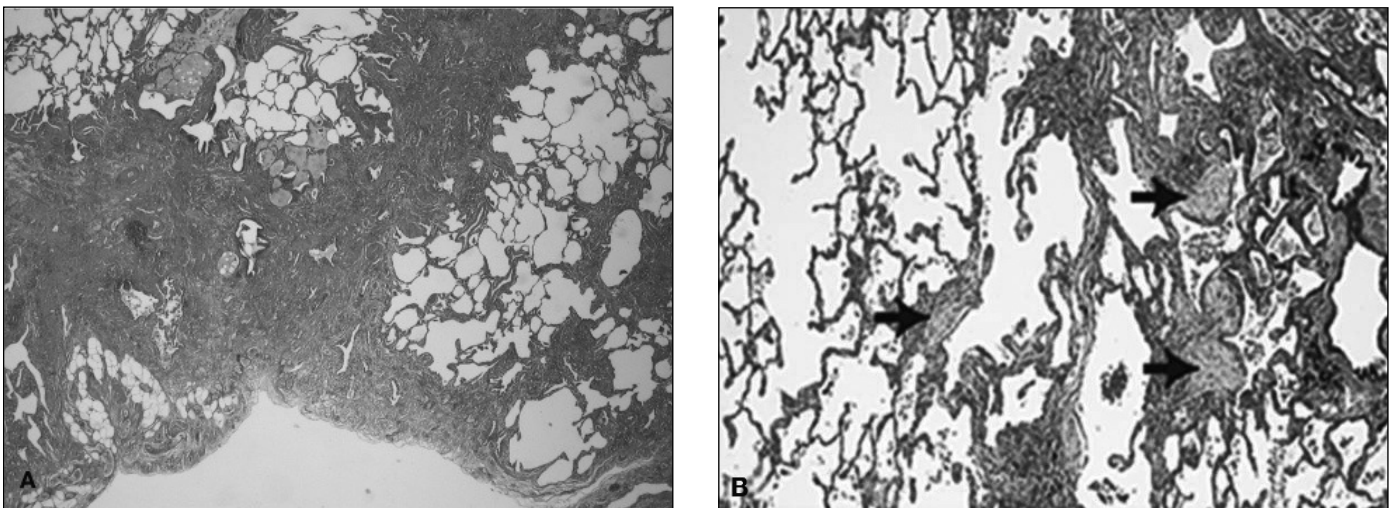
La FPI es la enfermedad pulmonar intersticial difusa más frecuente. Se trata de una enfermedad grave, con una prevalencia que ha ido aumentando en los últimos años y una supervivencia media de 3-5 años.

Hasta la fecha, los actuales conocimientos que existen sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la FPI han permitido desarrollar fármacos que posteriormente han sido utilizados en ensayos clínicos que se han publicado con resultados dispares.

En los últimos años, y basados en los resultados de dos ensayos clínicos fase II, se han publicado los resultados de dos nuevos ensayos con un nuevo agente antifibrótico. Pirfenidona es una molécula sintética de administración oral que puede modular los mecanismos fibroproliferativos. Se ha comprobado *in vitro* que regula la síntesis del factor de crecimiento de transformación beta (TGF-β) y el factor de



**Figura 1** A y B) Tomografía computarizada de alta resolución torácica en el momento del diagnóstico. Se observan imágenes en vidrio deslustrado con afectación de todos los lóbulos pulmonares, con patrón reticular subpleural de predominio posterior junto a engrosamiento de los septos intralobulillares.



**Figura 2** Biopsia pulmonar: hallazgos compatibles con neumonía intersticial usual. A) Hematoxilina,  $\times 20$ . B) Detalle de los focos fibroblásticos (flechas), hematoxilina,  $\times 40$ .

necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Ambos son dos factores de crecimiento implicados en el desarrollo de la FPI.

Taniguchi et al (Eur Resp J. 2010;35:821-9) presentaron los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 275 pacientes japoneses diagnosticados de FPI. Se aleatorizaron en 3 grupos (grupo 1, dosis de 1.800 mg/día; grupo 2, dosis de 1.200 mg/día, y grupo 3, placebo). Se observaron diferencias significativas en la disminución de la capacidad vital (CV) durante el seguimiento entre el grupo placebo y el grupo 1 (-0,16 y -0,09 l, respectivamente). También se observaron diferencias significativas a favor de los grupos tratados en el tiempo libre de enfermedad, definido como cambios de más de un 10% de la CV desde el inicio del seguimiento o muerte.

Estos resultados permitieron que en Japón se autorizara el uso de la pirfenidona en el tratamiento de la FPI.

Con el objetivo de confirmar estos resultados en el ámbito mundial se publicó recientemente un segundo estudio (Noble et al. Lancet.

2011;377:1760-9). Se realizó en 110 centros de Europa, Estados Unidos y Oceanía, e incluyeron a 1.002 pacientes en dos programas. En el primer estudio se aleatorizó a los pacientes en 3 grupos (grupo 1, 1.197 mg/día; grupo 2, 2.403 mg/día, y grupo 3, placebo). Se comprobó que existía una diferencia significativa en la progresión de la enfermedad a favor del grupo 2 respecto al control, expresado en forma de un menor deterioro de la FVC durante el seguimiento (-8 y -12,4%, respectivamente).

En el segundo estudio se distribuyeron en 2 grupos (grupo 1, 2.403 mg/día, y grupo 2, placebo). En este caso, las diferencias respecto a la variable de seguimiento FVC no fueron significativas a las 72 semanas, si bien existía hasta la semana 52 un efecto beneficioso en el grupo tratado.

Se analizaron conjuntamente los datos de los dos estudios y se observó que pirfenidona a la dosis de 2.403 mg/día disminuye el deterioro de la FVC y mejora la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 min.

En el presente caso, el paciente fue tratado durante 5 años con pirfenidona. Durante este período, la enfermedad se ha estabilizado. La pirfenidona fue bien tolerada y no ocasionó efectos secundarios, a excepción del aumento de transaminasas que se resolvió sin modificar las dosis.

En conclusión, considerando la FPI como una enfermedad sin tratamiento efectivo hasta la fecha, estos estudios han permitido valo-

rar la pirfenidona como una opción terapéutica con un buen perfil de seguridad y efectividad en la disminución de la progresión en FPI.

#### **Conflicto de intereses**

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.