



Actualización en fibrosis pulmonar idiopática

Caso clínico

Paciente tratado con pirfenidona

Claudia Valenzuela

Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratado con pirfenidona en el marco del estudio RECAP, ensayo abierto, de extensión, sobre la seguridad a largo plazo de la pirfenidona, en los pacientes que habían completado los ensayos previos del programa CAPACITY.

Paciente varón de 45 años, fumador desde los 20 años de 2 paquetes al día hasta los 35 años, con un índice paquetes-año de 25, sin criterios clínicos de bronquitis crónica. Antecedentes personales: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, un episodio de cólico nefrítico izquierdo y fiebre reumática en la infancia. Trabajaba en una oficina como analista de ventas y no refería exposición a tóxicos pulmonares ni historia farmacológica de interés. No presentaba síntomas de enfermedades del tejido conectivo ni antecedentes familiares de enfermedades pulmonares.

Fue remitido a nuestra consulta monográfica de enfermedades pulmonares intersticiales difusas en abril de 2005 por tos seca persistente de 2 meses de evolución tras un cuadro de infección respiratoria.

La saturación de oxígeno basal era del 97%. La auscultación pulmonar evidenciaba crepitantes tipo velcro bibasales. Los análisis inmunológicos mostraban: anticuerpos antinucleares (ANA): positivo (1/160); anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA): negativos, y anticuerpos anticitoplasma (P-ANCA y C-ANCA): negativos.

La tomografía de tórax de alta resolución no mostraba alteraciones significativas en el mediastino ni en los hilios pulmonares. En el parénquima pulmonar se observaron reticulaciones con engrosamiento de septos en las regiones periféricas de ambos pulmones y de forma más acusada en la mitad inferior de éstos. Se apreciaban áreas de palización.

La fibrobroncoscopia no mostró alteraciones endobronquiales. El recuento celular del lavado broncoalveolar fue normal y la tinción con el marcador CD1 fue negativo. La biopsia transbronquial no reveló alteraciones específicas.

Las pruebas de función respiratorias al diagnóstico (marzo 2005) mostraban una capacidad vital forzada (FVC) 3.570 ml (73,1%); un vo-

lumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁): 2.860 ml (71,9%); una relación FEV₁/FVC: 80%; capacidad pulmonar total (TLC) 5.260 ml (72%); capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO): 6,65 mmol/min/KPa (60,1%); KCO: 1,51 mmol/min/KPa/l (99,7%). Los hallazgos de la gasometría arterial basal fueron: pH 7,43; PaCO₂ 37,4 mmHg; PaO₂ 76 mmHg; HCO₃ 25 mmol/l; SaO₂ 96,1%; gradiente alveolo-arterial 18,2 mmHg. En abril de 2005 se inició tratamiento con prednisona a dosis de 45 mg/día, azatioprina 50mg/día y N-acetilcisteína 1.800 mg/día, reduciendo la dosis de corticoides paulatinamente hasta 10 mg/día e incrementando la dosis de azatioprina hasta 100 mg/día.

Se realizó biopsia pulmonar por videotoroscopia en diciembre de 2006 con el resultado anatomopatológico de neumonía intersticial usual (NIU). Con el diagnóstico de NIU se le propuso entrar en el ensayo clínico con pirfenidona (PIPF 006). Posteriormente al período de lavado farmacológico, en el que se retiró de forma progresiva la triple terapia (prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína [NAC]), en febrero de 2007 fue incluido en el ensayo clínico PIPF 006. El estudio concluyó en octubre de 2008, al desvelarse el ciego, se nos informó que estuvo en el brazo placebo. De forma inmediata fue incluido en el estudio de extensión PIPF 012, estudio RECAP. Recibió dosis progresivas de pirfenidona 3 comprimidos cada 8 h (2.403 mg/día) sin presentar efectos adversos ni complicaciones.

Discusión

La FPI es una enfermedad crónica, progresiva y fibrosante, limitada a los pulmones, que se asocia con un patrón histológico y/o radiológico de NIU. Es el tipo más común de todas las neumonías intersticiales idiopáticas y la más letal, con una supervivencia media tras el diagnóstico de 3 años aproximadamente. Su curso clínico es variable, generalmente con una pérdida progresiva de la función pulmonar, aunque algunos pacientes presentan un rápido deterioro y entre un 5-10 % episodios de exacerbaciones agudas de la FPI (Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788). Predecir la supervivencia en los pacientes con FPI es difícil, aunque hay algunas variables que influyen en el pronóstico. En este sentido, el cambio longitudinal en la función pulmonar es

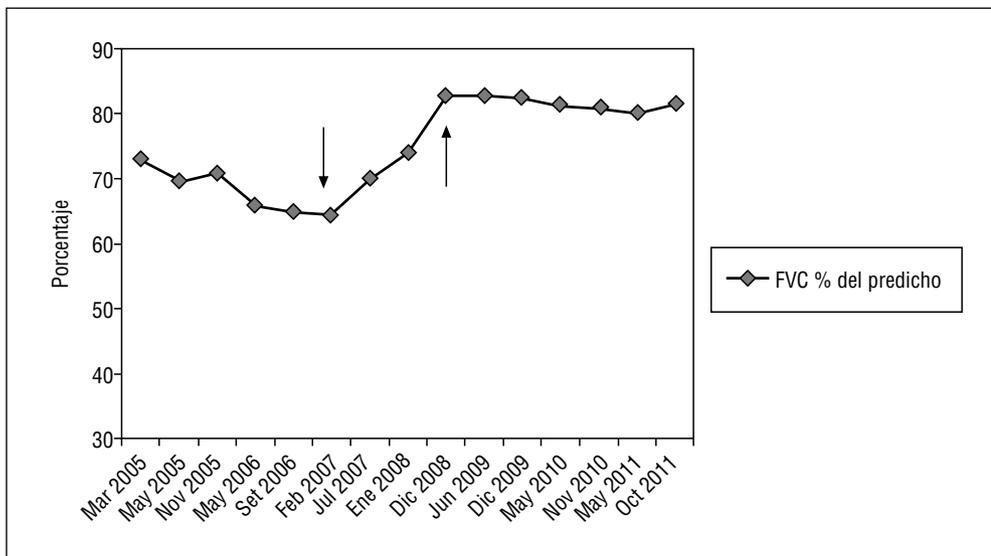


Figura 1 Evolución del porcentaje predicho de la capacidad vital forzada (FVC): FVC basal (marzo 2005), desde febrero 2007 hasta octubre 2008 brazo placebo (PIP 006) (flecha descendente), a partir de octubre 2008 inicia tratamiento con pirfenidona (PIP 012) (flecha ascendente).

un importante predictor de mortalidad. Una disminución de la FVC \geq 10% a los 6 o 12 meses ha sido asociada con una disminución de la supervivencia. Datos recientes sugieren que incluso pequeñas disminuciones, entre el 5 y el 10%, podrían predecir la mortalidad. La reciente publicación de los resultados de los 3 estudios en fase III que evalúan la eficacia y seguridad de la pirfenidona son muy prometedores. Sus resultados evidencian un efecto protector de la pirfenidona sobre la función pulmonar en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Lancet. 2011;377:1760).

En el caso que se describe, el paciente muestra desde el diagnóstico un empeoramiento de la función pulmonar, que se manifiesta principalmente por el deterioro progresivo de la FVC, con una disminución del 9% (FVC 64%), con respecto a los valores basales. Hasta entonces había recibido tratamiento con triple terapia, corticoides, azatioprina y NAC, y tras el período de lavado se incluyó en el programa CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcome), concretamente en el PIPF 006. Durante ese ensayo, las pruebas funcionales respiratorias mostraron una mejoría progresiva alcanzando una FVC similar a su basal (FVC 73%). Al finalizar dicho estudio, en octubre 2008, se supo que el paciente fue incluido en el grupo placebo. Esta circunstancia lleva a reflexionar sobre la mejoría de la función pulmonar que experimentó este paciente. Parece interesante comentar que esta mejora coincidió con la suspensión de la triple terapia convencional, previa a la inclusión en el estudio. Estos hallazgos podrían ser concurrentes con los datos preliminares de un análisis intermedio del estudio PANTHER. En este estudio, todavía en marcha, se analizan 3 grupos de tratamientos, prednisona-azatioprina-NAC frente a NAC frente a placebo. Un análisis intermedio de 238 pacientes en el que se comparó la triple terapia y el placebo mostró en el primer grupo una alta

mortalidad (el 11 frente al 1%), hospitalizaciones más frecuentes (el 29 frente al 8%), más efectos adversos graves (el 31 frente al 9%) y una tendencia desfavorable en las pruebas de función pulmonar, tal como podría haber sucedido en nuestro paciente (Disponible en <http://www.splf.org>).

Una vez completado el ensayo PIPF 006 se incluyó en el estudio RECAP en octubre 2008, recibiendo tratamiento con pirfenidona a dosis de 1 comprimido (267 mg) cada 8 h y escalando dosis de hasta 3 comprimidos cada 8 h (2.403 mg/día). En el primer control funcional, tras casi 3 meses de inicio de la terapia, mostró una mejoría de la FVC de un 10% del porcentaje predicho con respecto a su valor basal al diagnóstico, en 2005 (fig. 1). Esos valores de FVC han permanecido estables a lo largo de los últimos 3 años. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático desde el punto de vista respiratorio con disnea de grandes esfuerzos, sin tos habitual. Durante el seguimiento no ha presentado episodios de exacerbación aguda, ni efectos secundarios relacionados con el tratamiento. De acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, la pirfenidona es bien tolerada. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales y la fotosensibilidad, que suelen ser de intensidad leve.

Se confirma, en el presente caso, los resultados que muestran los 3 ensayos controlados, aleatorizados, sobre el efecto beneficioso del tratamiento con pirfenidona para preservar la función pulmonar de los pacientes con FPI, además de mostrar un perfil riesgo/beneficio favorable, lo que la convierte en una opción terapéutica válida en los pacientes con enfermedad leve-moderada.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.