



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
TÍTULO: ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE LA
PIRFENIDONA EN FIBROSIS PULMONAR
IDIOPÁTICA**

Autor: Javier Rodríguez Alcázar
Tutor: María Elena Lobato Matilla
Convocatoria: 16/02/2017

ÍNDICE

1º- RESUMEN Y ABSTRACT.....	3
2º- INTRODUCCIÓN	4
3º- OBJETIVO	6
4º- MATERIAL Y MÉTODOS	7
5º- RESULTADOS	8
6º- CONCLUSIONES	9
7º- BIBLIOGRAFÍA	10

 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID	Grado en Farmacia - Trabajo de Fin de Grado -	ENERO 2017
	Estudio de utilización de la pirfenidona en pacientes con FPI	Página 3 de 10

1º- RESUMEN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) se suele caracterizar por ser una enfermedad de transcurso lento. No es fácil diagnosticarla debido a que otras patologías respiratorias pueden enmascarar o confundir su identificación. Es por ello, que para conseguir un correcto diagnóstico de la FPI, es necesario realizar tanto una Tomografía axial Computarizada de Alta Resolución (TCAR), como una biopsia pulmonar.

De entre los fármacos usados para tratarla, la pirfenidona es un fármaco que tiene la indicación autorizada para esta patología. Estudios como CAPACITY demostraron una mejoría en el pronóstico de la FPI, así como una disminución en el riesgo de muerte. Este trabajo se encarga de estudiar la eficacia y seguridad de la pirfenidona en pacientes diagnosticados de FPI en un hospital de tercer nivel.

Este pequeño estudio concluye que la pirfenidona es eficaz en un 87,5% de los pacientes afectados con FPI en el Hospital Universitario Gregorio Marañón al cabo de un año de tratamiento, ya que mantiene parámetros clínicos de su enfermedad estables, demostrando así su eficacia. Cabe destacar, que solo en un 12,5% de los pacientes muestra intolerancia al medicamento, por lo que también es un fármaco muy seguro.

Palabras clave: fibrosis, pulmonar, FPI, pirfenidona, Esbriet®, eficacia, seguridad.

1º- ABSTRACT

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is characterized by being a slow-progress disease. It's not easy to diagnose it because other respiratory pathologies can cover or confuse its identification. Therefore, to achieve a correct diagnosis of IPF, it is necessary to perform both a High Resolution Computed Tomography (HRCT) and a pulmonary biopsy.

 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID	Grado en Farmacia - Trabajo de Fin de Grado -	ENERO 2017
	Estudio de utilización de la pirfenidona en pacientes con FPI	Página 4 de 10

Among all the drugs used to treat it, pirfenidone is a drug that has the authorized indication for this pathology. Studies such as CAPACITY showed an improvement in the prognosis of IPF, as well as a decrease in the risk of death. This work is responsible for studying the efficacy and safety of pirfenidone in patients diagnosed with IPF in a third-level hospital.

This small study concludes that pirfenidone is effective in 87.5% of patients affected by IPF at the Hospital Universitario Gregorio Marañón after one year of treatment as it maintains the clinical parameters of its disease stable, thus demonstrating its efficacy. To highlight only 12.5% of patients show intolerance, so it is also a very safe drug.

Key words: fibrosis, pulmonary, IPF, pirfenidone, Esbriet®, effectiveness, security.

2º- INTRODUCCIÓN

La FPI se define como una neumonía que fibrotiza uno o ambos pulmones de forma crónica a nivel del intersticio, siendo la causa desconocida, afectando generalmente a personas mayores de 50 años, asociándose principalmente al patrón radiológico y/o histológico de la Neumonía Intersticial Usual (NIU) ¹.

Los estudios más fiables estiman que la incidencia varía entre 4,6-7,4 por cada 100.000 habitantes, pudiendo estar afectando a unas 7.500 personas en España. Se desconoce los factores étnicos, raciales o geográficos influyen tanto a la incidencia y la prevalencia. En los últimos años se ha observado un incremento en esta última posiblemente a la optimización de los métodos diagnósticos y al aumento de la esperanza de vida ^{2,3}.

Algunos pacientes llegan a ser asintomáticos hasta 3 años. Sin embargo, la mayoría presenta lenta progresión, con deterioro clínico y funcional. En otros casos, existen periodos estables, con ciertas apariciones agudas (exacerbaciones agudas u otras complicaciones) siendo así causa de alta morbilidad y mortalidad ¹.

 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID	Grado en Farmacia - Trabajo de Fin de Grado -	ENERO 2017
	Estudio de utilización de la pirfenidona en pacientes con FPI	Página 5 de 10

Para un correcto diagnóstico de la FPI, se requiere realizar un TCAR y una biopsia pulmonar.

Tomografía axial Computerizada de Alta Resolución (TCAR)

La TCAR es la técnica indiscutible en el diagnóstico de la FPI. El objetivo es identificar los hallazgos típicos del patrón de NIU y distinguirlos de los patrones menos específicos presentes en las otras neumonías intersticiales idiopáticas.

El consenso oficial ATS/ERS/JRS/ALAT 2011¹ establece que en la TCAR, el diagnóstico se basa en la identificación de cuatro características comunes para la NIU:

1. La afectación pulmonar debe tener un predominio basal y una localización subpleural.
2. Formación de panales (panalización) con/sin bronquiectasias/bronquiolectasias.
3. Presencia de reticulación evidente.
4. No debe haber hallazgos que excluyan un patrón de NIU.

Cuando la panalización no es visible, el diagnóstico definitivo deberá realizarse mediante biopsia. El valor predictivo positivo de la TCAR en el diagnóstico de la NIU es del 90 al 100%. La TCAR permite, además, valorar la presencia de comorbilidades asociadas (enfisema, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón) que pueden condicionar el curso clínico de la enfermedad¹.

Obtención de patrón histopatológico por biopsia

Las biopsias se deben obtener en más de un lóbulo y a ser posible hay que evitar el lóbulo medio y la llingula. Las biopsias transbronquiales no tienen utilidad en el diagnóstico de la FPI dado que no es posible observar la distribución de la lesión por el tamaño de la muestra.

El patrón histológico de NIU viene definido por el cumplimiento de cuatro criterios:

1. Ausencia de hallazgos histopatológicos inconsistentes con NIU.
2. Presencia de lesiones parcheadas en las que se combinan áreas fibróticas con zonas de pulmón sano.
3. Presencia de focos fibroblásticos en áreas de interfase de fibrosis con parénquima sano.
4. Evidencia de fibrosis marcada o distorsión de la arquitectura pulmonar.

 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID	Grado en Farmacia - Trabajo de Fin de Grado -	ENERO 2017
	Estudio de utilización de la pirfenidona en pacientes con FPI	Página 6 de 10

Un patrón de NIU no debe ser interpretado directamente como de FPI sin haber descartado previamente otras enfermedades⁴.

En resumen, para diagnosticar FPI, es necesario:

1. Excluir otras enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos, etc).
2. Presentar un patrón histológico de NIU en el tejido pulmonar obtenido por biopsia pulmonar quirúrgica, por Tomografía axial Computarizada de Alta Resolución (TCAR) o ambos¹.

Como pruebas complementarias, pueden realizarse además gasometrías, espirometrías y pruebas que puedan medir volúmenes pulmonares (como la Capacidad Vital Forzada o CVF) y la capacidad de difusión de CO₂ (DLCO).

La pirfenidona es un fármaco huérfano antifibrótico el cual ha demostrado una eficacia modesta (aunque relevante) al ralentizar la disminución de la pérdida de Capacidad Vital Forzada (CVF) frente a placebo en el tratamiento de la FPI leve-moderada, lo que significa una disminución de la progresión de la pérdida de función pulmonar.

En el estudio CAPACITY se observó una disminución del 36% en el riesgo de muerte o progresión de la enfermedad en los pacientes que fueron tratados con pirfenidona en la supervivencia a las 72 semanas del estudio⁵.

3º- OBJETIVO

El objetivo del trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de la pirfenidona en los pacientes diagnosticados de FPI en el Hospital Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID	Grado en Farmacia - Trabajo de Fin de Grado -	ENERO 2017
	Estudio de utilización de la pirfenidona en pacientes con FPI	Página 7 de 10

4º- MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo, se ha buscado información en artículos científicos actualizados sobre el tema, recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la FPI y, por último, el protocolo vigente en el HGUGM para el uso de Esbriet® (pirfenidona) en pacientes con FPI, en los que determina en qué casos se debe usar el fármaco (criterios de uso), sus contraindicaciones, su posología, parámetros de efectividad y criterios de retirada del fármaco.

Según el protocolo de dicho centro, los criterios para iniciar el tratamiento con pirfenidona en los pacientes son:

- Deben presentar una CVF entre el 50% y el 80% (Valores establecidos por la Guía NICE británica y la normativa SEPAR).
- En el test de difusión, deben presentar un DLCO mayor o igual al 35% (Valores también establecidos por la Guía NICE británica y la normativa SEPAR).
- Deben presentar un patrón no obstructivo (el cociente entre el Volumen Espiratorio Máximo en el Primer segundo o FEV1 y la CVF debe ser mayor a 0,7 para considerarse no obstructivo)⁶.
- La enfermedad no debe presentar exacerbación aguda. En otras palabras, no debe haber en el paciente ningún deterioro por causas identificables (como embolismos pulmonares, infecciones o insuficiencias cardíacas).
- El paciente experimente un descenso en las pruebas funcionales en los últimos 12 meses, pudiendo esperar a ser tratado si sus parámetros respiratorios funcionales se mantienen estables. Sin embargo, será tratado de inmediato si en el momento del diagnóstico presenta cifras de CVF entre el 50% y el 80% y un DLCO mayor o igual al 35%.
- El enfermo se encuentre entre los 40 y 80 años (aunque no existe límite de edad claro y se podrá valorar individualmente a cada paciente).
- El paciente no debe presentar hipersensibilidad a la pirfenidona o a alguno de los excipientes que presente el medicamento que lo contenga.
- No se debe usar de forma concomitante la fluvoxamina.

 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID	Grado en Farmacia - Trabajo de Fin de Grado -	ENERO 2017
	Estudio de utilización de la pirfenidona en pacientes con FPI	Página 8 de 10

- El paciente no posee insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- El enfermo no deberá de padecer insuficiencia renal grave, ni necesitar terapia de diálisis.

El medicamento Esbriet® (pirfenidona) se administra a los pacientes con una dosis de 801 mg/día durante la primera semana (una cápsula, tres veces al día); 1602 mg/día durante la segunda semana (dos cápsula, tres veces al día); y 2403 mg/día a partir de la tercera semana (tres cápsulas, tres veces al día). Jamás se superará la dosis de 2403 mg/día. Además, a las pacientes se les evalúan de forma trimestral para ver si deben seguir tomando Esbriet®. Se les retirará el fármaco a aquellos pacientes que:

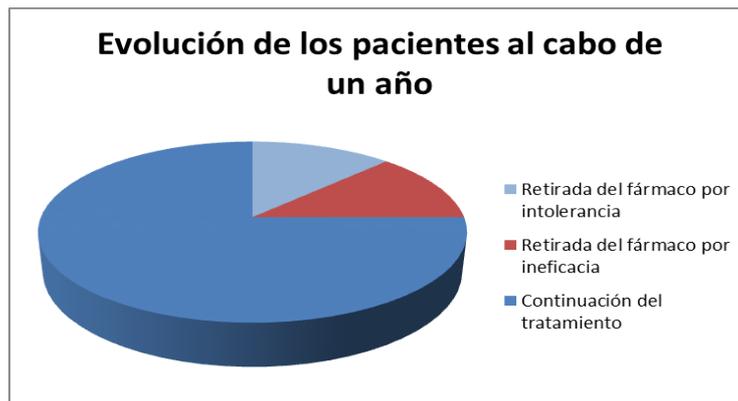
- Los valores de CVF hayan disminuido más de un 10% y/o la DLCO haya caída más de un 15%. Esto se traduciría como ineficacia del fármaco en ese paciente.
- Dispongan de unos niveles de transaminasas cinco veces mayor a los valores normales, además de presentar hiperbilirrubinemia o síntomas que lo demuestren. Los pacientes que experimenten esto no volverán a comenzar de nuevo el tratamiento.
- Presenten reacciones adversas al Esbriet®.
- Sean malos cumplidores. Para que los pacientes sean considerados buenos cumplidores, su adherencia al tratamiento con pirfenidona debe ser mayor al 90%.

5º- RESULTADOS

Desde la inclusión de la pirfenidona en el Hospital Universitario Gregorio Marañón, han iniciado tratamiento con Esbriet® 9 pacientes con FPI. Sólo 1 de los 9 no cumplía criterios de diagnóstico pero recibió una autorización individualizada para completar 1 año de tratamiento. Dado que la enfermedad en dicho paciente siguió su curso, el tratamiento al año se suspendió. Por eso mismo, dicho paciente se excluyó del estudio, pasando a una población total de estudio de 8 pacientes.

La distribución de la población de estudio correspondió a un 50% de varones y un 50% de mujeres. Además, el rango de edad de los pacientes fue entre los 56 y 83 años, con una mediana de edad de 70 años.

De los 8 (o el 100%) de los pacientes del estudio, a uno de ellos (12,5%), aunque estabilizaba sus valores de CVF y DLCO, presentó intolerancia leve a Esbriet®, y decidió por voluntad propia que se le retirase el tratamiento. A otro paciente (12,5% de la población de estudio) se le retiró el fármaco debido a la ineficacia de este, ya que el descenso de la CVF a los 9 meses de tratamiento fue del 18% y de la DLCO del 36% respecto del valor inicial. Al resto de los pacientes (75%), se les mantenía el tratamiento debido a que seguían cumpliendo los criterios de uso de Esbriet®.



6º- CONCLUSIONES

Según el estudio realizado, en un año de tratamiento, Esbriet® (pirfenidona) resulta eficaz en un 87,5% de los pacientes, ya que mantiene o estabiliza sus valores de CVF y DLCO (aunque existe un 12,5% de existencia a intolerancias al medicamento); mientras que al 12,5% de los pacientes se les retira el fármaco por ineficacia de este.

Sin embargo, el estudio que se ha llevado a cabo ha dispuesto de muy pocas personas para que sea realmente fiable. Esto se debe a que se trata de una enfermedad rara, con lo cual es complicado reclutar muchos pacientes en un solo centro. Por ello sería conveniente plantear estudios multicéntricos para conseguir un mayor tamaño muestral y unos resultados más concluyentes.

 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID	Grado en Farmacia - Trabajo de Fin de Grado -	ENERO 2017
	Estudio de utilización de la pirfenidona en pacientes con FPI	Página 10 de 10

7º- BIBLIOGRAFÍA

1. **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;183:788-824.
2. **Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G.** Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:810-816.
3. **Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A et al.** The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011; 66: 462-467.
4. **Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB.** Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2007: 131:407-423.
5. **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.* 21 de mayo de 2011;377(9779):1760-9.
6. **García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del campo F, Galdiz JB, Giner J, Gonzalez-mangado N, Ortega F, Puente Maestu L.** Normativa SEPAR Espirometría. *Arch Bronconeumol.* 2013;49 (9):388-401.