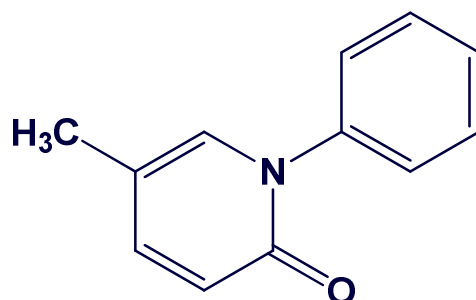


PIRFENIDONA (ESBRIET®): INFORME TÉCNICO



PIRFENIDONA ESBRIET®

5-Metil-1-fenilpiridina-2(1H)-ona

Peso molecular: 185,22g/mol

Mecanismo de acción.-

Pirfenidona es una molécula de síntesis que inhibe la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos. Está indicada en el tratamiento de la [fibrosis pulmonar idiopática](#). Pirfenidona disminuye los niveles de diversas citoquinas (ver más adelante bajo epígrafe "Consideraciones generales sobre la fibrosis pulmonar idiopática"). La molécula captura radicales libres e inhibe la peroxidación de lípidos.

Efectos adversos.-

1. Gastrointestinales:

- 1.1. Náusea
- 1.2. Diarrea
- 1.3. Dispepsia

2. Dermatológicos:

- 2.1. Fotosensibilidad
- 2.2. Urticaria

3. Neurológicos:

- 3.1. Vértigo

4. Miscelánea:

- 4.1. Pérdida de peso
- 4.2. Fatiga

5. Hepático biliares:

- 5.1. Ictericia
- 5.2. Fallo hepático

6. Hematológicos:

- 6.1. Discrasias sanguíneas:
agranulocitosis, leucopenia y neutropenia.

Dado el riesgo de alteración de la función hepática, antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona, hay que determinar los parámetros de función hepática (transaminasas), repitiendo la determinación transcurridos seis meses desde el inicio del tratamiento; y, con posterioridad, cada trimestre.

Contraindicaciones de uso de Pirfenidona.-

- Grave insuficiencia hepática ([Child-Pugh C](#)).
- Grave insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/minuto); y, por supuesto, si el paciente está sometido a hemodiálisis.

Precauciones.-

- a) No conducir ni manejar maquinaria que exija un grado de atención importante.

- b) Protegerse del sol con ropa adecuada y cremas protectoras de índice elevado.

Interacciones.-

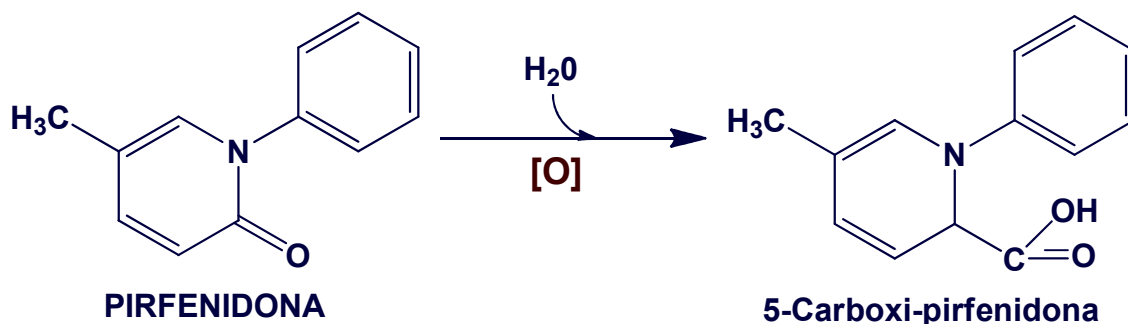
Existe una contraindicación absoluta para la administración simultánea de Fluvoxamina y Pirfenidona. Aquella aumenta la cantidad de Pirfenidona disponible (el Area Bajo la Curva, AUC de su acrónimo en inglés *Area Under Curve*).

El tabaco aumenta el aclaramiento de Pirfenidona un 50%: contraindicación absoluta.

Farmacocinética.-

Se absorbe muy bien tras su administración oral. La toma del fármaco junto con alimento disminuye las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{MÁX}$), pero la administración conjunta se recomienda porque se reduce la incidencia de los efectos adversos gastrointestinales.

Se metaboliza en el hígado por diversas isoenzimas del [citocromo P450](#). El principal metabolito es 5-carboxi-pirfenidona, resultado de la oxidación ([O]) de la Pirfenidona:



Alrededor del 80% de una dosis oral se excreta en orina durante las 24 horas siguientes a la administración; < del 1% del fármaco se excreta sin metabolizar.

Siguiendo la administración de una dosis única, la vida plasmática media ($T_{1/2}$) es de 2,4 horas.

ADMINISTRACIÓN.-

Pirfenidona es un medicamento antifibrótico, usado para el tratamiento de la fibrosis idiopática leve a moderada.

Se administra por vía oral, junto con alimento. El tratamiento se inicia con una dosis de 267mg (1 cápsula dura), ajustando la dosis durante las siguientes dos semanas según el protocolo:

- 267mg/8 horas x 7 días.
- 534mg/8 horas x 7 días.
- 801mg/8 horas, a partir del decimoquinto día.

En Japón, los preparados tienen dosis algo menores (200mg).

En caso de interrupción de tratamiento, cuando éste se reanuda:

- 1) Si la interrupción ha sido inferior a 14 días: continuar el tratamiento con una posología idéntica a cuando se detuvo.
- 2) Si la interrupción fue superior a 14 días, se deberá reanudar el tratamiento siguiendo el protocolo de inicio (incremento escalonado de dosis).
- 3) En pacientes con efectos adversos de tipo gastrointestinal persistente, se puede reducir la pauta de administración a 534mg *b.i.d.* (*bis in die*) ó incluso 234mg *b.i.d.*, incrementando la dosis hasta el límite de lo tolerable por el paciente. En algunas situaciones puede aceptarse la suspensión del tratamiento durante 1 ó 2 semanas.
- 4) El protocolo anterior es aplicable también para el caso de reacciones de hipersensibilidad leve a moderada.

Pirfenidona está sometida a investigación en otras patologías: [esclerosis múltiple](#), [poliposis adenomatosa familiar](#) y [neurofibromatosis tipo 1](#).

Consideraciones sobre la fibrosis pulmonar idiopática.-

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad crónica progresiva y fatal de causa desconocida y, al día de la fecha, sin tratamiento.

La anamnesis muestra disnea progresiva con deterioro irreversible de la función pulmonar. La supervivencia estimada desde el diagnóstico es de dos años y medio.

La investigación farmacológica actual se dirige a la búsqueda de medicamentos que subviertan el proceso linfoproliferativo, deteniendo o limitando el deterioro de la función pulmonar.

Pirfenidona regula la actividad del TGF β (acrónimo de [Transforming Growth Factor](#)), y del TNF ([Tumoral Necrosis Factor](#)) (estudios *in vitro*); pero también inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno. Todos estos mecanismos subyacen en el deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar.

En estudios en modelos animales, Pirfenidona reduce los marcadores celulares e histológicos asociados con la fibrosis pulmonar.

El estudio de la Pirfenidona comenzó con un ensayo preclínico (distribución aleatoria, doble-ocultación y controlado frente a placebo) llevado a cabo en Japón con 107 pacientes afectados de fibrosis pulmonar idiopática. El estudio fue interrumpido muy pronto cuando quedaron en evidencia los primeros resultados favorables, ya que, en esas circunstancias no era ético continuar manteniendo un grupo placebo.

Se interrumpió el estudio preclínico fase II, iniciándose tres estudios clínicos fase III, uno llevado a cabo en Japón, mientras los dos restantes incluían pacientes de Estados Unidos y Europa.

El [estudio fase III japonés](#) que incluyó a 275 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, Pirfenidona dio lugar a una mejora evidente de la capacidad pulmonar en la semana quincuagésimo segunda desde el inicio del

tratamiento; así como un aumento del tiempo de supervivencia libre de progresión. Estos resultados favorables del estudio fase III, junto con los del estudio anterior fase II, determinaron la autorización del fármaco en Japón, el primer país donde el medicamento fue comercializado.

Los otros dos estudios, incluyendo pacientes norteamericanos y europeos) se enmarcan bajo la denominación [CAPACITY](#) *Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis Research of Efficacy and Safety Outcomes*). Estos [dos estudios](#) fueron denominados "004" y "006"; y su objetivo era confirmar el efecto de la Pirfenidona sobre la reducción del deterioro de la función pulmonar.

Los detalles de ambos estudios se pueden consultar en www.ClinicalTrial.gov

La [British Thoracic Society](#), recomienda la denominada "triple terapia": [prednisolona](#) (500mg/Kg, día, ajustando a la baja hasta 125mcg/Kg, día) + [azatioprina](#) (2↔3 mg/Kg, día, hasta un máximo de 150mg/día) + [acetilcisteína](#) (600mg/8 horas).

Con objeto de disminuir la dosis de corticosteroide, se ha propuesto incluir en el tratamiento [ciclosporina](#) (fármaco inmunosupresor extraído del hongo [Beauveria nivea](#)).

Algunas estrategias farmacológicas, hoy todavía experimentales, incluyen: [relaxina](#) (hormona polipeptídica extraída del cuerpo lúteo de los ovarios de las cerdas, aunque también se ha obtenido la hormona humana por bioingeniería), [suramina](#) (complejo medicamento usado para la tripanosomiasis, oncocercosis, y, para el cáncer de próstata refractario; así como fármaco sensibilizador a tratamiento antineoplásicos), [sildenafil](#) (inhibidor de la isoforma 5 de la enzima fosfodiesterasa, usado para el tratamiento de la disfunción eréctil, así como la hipertensión pulmonar), "[antagonistas del receptor de endotelina](#)" (bloquean los efectos de endotelina, un potente vasoconstrictor; estando indicados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar), "[antagonistas del receptor de angiotensina-II](#)" (bloquean los efectos de la angiotensina, un poderoso vasoconstrictor fisiológico) , y [terapia génica](#).

La fibrosis pulmonar idiopática continúa siendo una enfermedad progresiva y mortal. Tiene la consideración de "enfermedad huérfana" por lo que respecta a la investigación de tratamientos farmacológicos.

Los estudios citados han mostrado que Pirfenidona es eficaz (tiene un perfil "beneficio vs riesgo" favorable), debiendo considerarse una opción terapéutica para los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Zaragoza, 19 de febrero de 2012

José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza