

RESUMEN DE ARTÍCULO

# Pirfenidona en la neumonitis fibrótica por hipersensibilidad: un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de eficacia y seguridad.



*Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. Thorax 2023;78:1097-1104*



La **neumonitis por hipersensibilidad (NH)** es una forma inmunológicamente mediada de enfermedad pulmonar, resultante de la exposición por inhalación a una gran variedad de antígenos. En los Estados Unidos, la prevalencia anual estimada de NH oscila entre 1.67 y 2.71 casos por cada 100 000 personas. Entre el 56% y el 68% de los casos de NH cada año se consideran enfermedad crónica y entre los casos crónicos, aproximadamente el 36%-48% tienen una presentación con fibrosis pulmonar. Una gran proporción de pacientes con Neumonitis fibrótica por hipersensibilidad (NFH) desarrollan progresión sintomática, funcional y radiográfica de la enfermedad.

Los resultados de ensayos clínicos previos han demostrado que Pirfenidona es segura, bien tolerada y disminuye significativamente la tasa de progresión de la enfermedad, medida por la Capacidad Vital Forzada (FVC) en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Debido a que la NFH es una enfermedad que comparte características genéticas, clínicas y patobiológicas con la FPI, el uso de este fármaco en la NFH progresiva puede ser benéfico.



Imagen ilustrativa de un corte tomográfico en el cual observamos una imagen en vidrio despulido alternando con zonas de consolidación en parche en forma difusa en un caso de NH aguda. Mejía M, et. al. (2007). Neumonitis por hipersensibilidad. 66. 115-123.

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para investigar la seguridad y eficacia de Pirfenidona durante 52 semanas en el tratamiento de pacientes adultos con NFH progresiva,

realizado en el National Jewish Health en Denver, Colorado, USA. Se planteó la hipótesis de que Pirfenidona sería segura y efectiva para retrasar la progresión de la NFH con un perfil de tolerabilidad no diferente de la FPI.

#### Población de estudio

El reclutamiento de pacientes comenzó en junio de 2017 y finalizó en abril de 2020. Los pacientes

elegibles tenían entre 18 y 80 años de edad que fueron diagnosticados con NFH o con un diagnóstico provisional de alta confianza. En el momento de la inscripción, los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios:

1. Un porcentaje predicho de Capacidad Vital Forzada (FVC%) del 40% o más y un porcentaje predicho de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO%) del 30% o más.
2. Tener anomalías fibróticas en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) que afecten  $\geq 5\%$  de los pulmones mediante evaluación visual (anomalía reticular y/o bronquiectasias por tracción y/o distorsión arquitectónica y/o panalización, sin evidencia o sospecha de un diagnóstico alternativo), realizada dentro de los 4 meses siguientes al reclutamiento.
3. Evidencia de progresión de la enfermedad: empeoramiento de los síntomas respiratorios y aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR o disminución relativa de la FVC pre-broncodilatador del 5% o más en los 24 meses anteriores al cribado.

Los criterios de exclusión incluyeron el inicio o escalamiento (dosis más alta o agente adicional) de la terapia farmacológica inmunosupresora ahorradora de esteroides, dentro de 1 mes del cribado. Se permitieron dosis estables de azatioprina, mofetil micofenolato o prednisona ( $\leq 10$  mg) durante  $>1$  mes antes de la inclusión en el estudio.

## Criterios de evaluación

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir Pirfenidona oral 2403 mg/día en dosis divididas o placebo.

El criterio de evaluación primario fue el cambio absoluto medio desde el inicio hasta la semana 52 en la FVC%.

Los criterios de evaluación secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo transcurrido desde la asignación al azar del tratamiento del estudio, hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos:

1. Una disminución relativa del  $\geq 10\%$  en FVC y/o DLCO.
2. Exacerbación respiratoria aguda.
3. Una disminución de 50 m o más en la distancia de caminata de 6 minutos.
4. Aumento de la prednisona de base en  $\geq 10$  mg o introducción de corticosteroides y/o terapia farmacológica inmunosupresora ahorradora de esteroides debido al deterioro clínico.
5. Muerte.

Otros criterios de evaluación secundarios incluyeron el cambio en la pendiente de la FVC desde el inicio hasta la semana 52, el cambio en el DLCO% desde el inicio hasta la semana 52, la hospitalización por todas las causas y la proporción

de pacientes con evidencia de progresión en la fibrosis en la evaluación visual de las TCAR.

Los criterios de evaluación exploratorios incluyeron el cambio desde el inicio en los resultados reportados por el paciente (PROM), mediante el cuestionario de dificultad para respirar de la Universidad de California en San Diego (UCSD-SOBQ), el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y el cuestionario Vivir con Fibrosis Pulmonar (L-PF), además de la extensión de la fibrosis pulmonar por TCAR, durante 52 semanas.

## Resultados

El tamaño proyectado de la muestra fue de 42 a 45 participantes asignados al azar. Debido a la lentitud del reclutamiento y la interrupción de las operaciones de investigación institucional por la pandemia de COVID-19, de 145 pacientes examinados inicialmente, **40 pacientes se sometieron a aleatorización; 27 pacientes recibieron Pirfenidona y 13 recibieron placebo.**

Las determinaciones de potencia a priori asumieron una diferencia media del FVC% entre los grupos a las 52 semanas del 2%. Las características demográficas de la población se muestran en la tabla 1.

En el conjunto de la población, la variación media ajustada de la FVC% desde la línea de base hasta la semana 52 fue  $-0.28\%$  (SD 8.1%) en el grupo de Pirfenidona y  $0.8\%$  (SD 12,4%) en el grupo placebo.

**Tabla 1 Características de la población general al inicio del estudio**

Características	Pirfenidona (n=27)	Placebo (n=13)
Edad, años	67.4 (6.5)	66.5 (3.6)
Sexo masculino, n (%)	12 (44.4)	5 (38.5)
Raza		
Blancos, no hispanos	25 (92.5)	12 (92.3)
Ex-fumador, n (%)	14 (51.8)	7 (53.8)
Exposición identificada al antígeno incitante, n (%)	21 (77.8)	12 (92.3)
Años con el diagnóstico	4.1 (3.1)	4.4 (5.2)
O2 suplementario con actividad, n (%)	18 (66.6)	9 (69.2)
O2, L/min	3.6 $\pm$ 1.4	3.8 $\pm$ 3.8
FVC		
Valor medio, mL	2185.9 $\pm$ 612.4	2167.7 $\pm$ 846.8
Porcentaje del valor predicho	61.5 $\pm$ 11.9	60.5 $\pm$ 12.1
FEV1		
Valor medio, mL	1871.5 $\pm$ 445.5	1840.7 $\pm$ 648.5
Porcentaje del valor predicho	70.5 $\pm$ 13.6	68.4 $\pm$ 12.7
DLCO		
Valor medio, mL/min/mm Hg	13.1 $\pm$ 3.9	14.7 $\pm$ 5.2
Porcentaje del valor predicho	49.9 $\pm$ 13.4	58.2 $\pm$ 16.7
FEV1/FVC ratio	86.6 $\pm$ 6.3	86.1 $\pm$ 6.4
Caminata de 6 minutos, m	397.0 $\pm$ 88.0	420.1 $\pm$ 118.3
TCAR		
Patrón fibrótico típico de NH, n (%)	11 (40.7)	9 (69.2)
Patrón fibrótico compatible NH, n (%)	16 (59.3)	4 (30.8)
Panalización, n (%)	13 (48.1)	5 (38.5)
Extensión visual media de la fibrosis	20.9 $\pm$ 10.0	22.3 $\pm$ 8.3
Terapia inmunosupresora, n (%)	20 (74.1)	9 (69.2)
Corticosteroides	7 (25.9)	6 (46.1)
Azatioprina	5 (18.5)	4 (30.7)
Mofetil micofenolato	14 (51.8)	2 (23.1)

DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; FEV1, volumen espiratorio forzado en 1 s; FVC, capacidad vital forzada; NH, neumonitis por hipersensibilidad; TCAR, TC de alta resolución.

En el análisis del cambio medio en el FVC% desde el inicio, los pacientes tratados con Pirfenidona tuvieron una tasa de disminución más lenta en la semana 26.

Pirfenidona redujo el riesgo relativo de supervivencia libre de progresión en relación con placebo en un 74%.

Menos pacientes en el grupo de Pirfenidona tuvieron un evento calificado que en el grupo de placebo, incluyendo una disminución relativa confirmada del 10% o más en el FVC% y/o DLCO % [14 (51.8%) vs 12 (76.9%), OR 0.32], una exacerbación aguda confirmada de NFH [0 (0%) vs 4 (30.7%), OR 0.00], una disminución confirmada de 50 m o más en la distancia de caminata de 6 min [4 (14.8%) vs 7 (53.8%), OR 0.15], un cambio confirmado en manejo inmunosupresor de base debido al empeoramiento de la enfermedad [2 (7.4%) vs 6 (46.1%), OR 0.09] y muerte [0 (0%) vs 1 (7.6%); OR 0.00] (tabla 2).

Tabla 2 Análisis de criterios de valoración primarios y secundarios

Punto final	Pirfenidona (n=27)	Placebo (n=13)	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
<b>Punto final principal</b>				
Cambio medio (DE) desde el inicio en el porcentaje de CVF previsto para el ranking porcentual*				
Semana 13	1,04 (6,36)	-2,15 (4,48)	3,14 (-0,82 a 7,10)	0.116
Semana 26	1,59 (5,67)	-3,31 (7,70)	4,88 (0,64 a 9,11)	0.025
Semana 39	0,06 (4,93)	-0,12 (11,56)	0,14 (-4,89 a 5,16)	0.957
Semana 52	-0,28 (8,09)	0,58 (12,42)	-0,76 (-6,34 a 4,82)	0.785
<b>Puntos finales secundarios†</b>				
Supervivencia libre de progresión	14	12	0,264 (0,116 a 0,604)	0.021
Disminución relativa desde el inicio del ≥10% en FVC% y/o DLCO%	14	10	0,323 (0,059 a 1,38)	1.00
Exacerbación aguda de HP‡	0	4	-	1.00
Disminución desde la línea de base de ≥50 m en 6 minutos a pie	4	7	0,149 (0,028 a 0,676)	0.286
Aumento de la prednisona de base por ≥10 mg o introducción de corticosteroides y/o tratamiento farmacológico inmunosupresor ahorrador de esteroides debido al deterioro clínico	2	6	0,093 (0,011 a 0,524)	0.221
Muerte	0	1§	-	1.00
Pendiente de CVF (SE) durante 52 semanas (cambio en el % de CVF por año)	1,69 (1,57)	-0,34 (2,07)	2,03 (-2,44 a 6,49)	1.00
Cambio medio (DE) desde el inicio en el porcentaje de clasificación previsto DLCO¶				
Semana 26	2,54 (7,09)	-5,27 (17,43)	5,44 (-1,76 a 12,6)	1.00
Semana 52	1,02 (12,21)	-2,12 (16,41)	-0,108 (-7,97 a 7,75)	1.00
Hospitalización por todas las causas**				
Respiratorio	1	3	0,128 (0,005 a 1,20)	1.00
Cambio medio (DE) desde el inicio hasta la semana 52 en la extensión visual de la puntuación de fibrosis	2.22 (4.00)	6,15 (8,45)	-3,93 (-7,89 a 0,03)	0.359

\*Estimaciones de diferencias ajustadas por el porcentaje de CVF basal y la asignación al tratamiento (placebo o Pirfenidona) y la terapia inmunosupresora concomitante.

†Para todos los puntos de evaluación secundarios clave, los valores de p se ajustaron para comparaciones múltiples utilizando el método de Bonferroni.

‡Adjudicado de acuerdo con criterios preespecificados dentro de un período de 4 semanas: aumento desde el inicio FIO<sub>2</sub> ≥1 L O<sub>2</sub>, empeoramiento clínicamente significativo de la disnea y/o tos, nuevas opacidades superpuestas en vidrio esmerilado o consolidación o nuevas opacidades alveolares en la radiografía de tórax o la TC. Se considera primario si se excluyen todas las demás causas (p. ej., infección, insuficiencia cardíaca izquierda). En el grupo placebo, tres pacientes fueron hospitalizados y uno fue evaluado en una sala de emergencias y dado de alta contra el consejo médico.

§La muerte ocurrió como consecuencia de una insuficiencia respiratoria progresiva y se adjudicó como una muerte respiratoria que ocurrió entre la aleatorización y el último contacto.

¶Estimaciones de diferencias ajustadas para el rango basal DLCO % y la terapia NFH (placebo o Pirfenidona) y la terapia inmunosupresora concomitante.

\*\*Los motivos de hospitalización en el grupo de pirfenidona incluyeron: una embolia pulmonar subsegmentaria subaguda (respiratoria), un accidente automovilístico y tres cirugías electivas. En el grupo placebo: tres exacerbaciones respiratorias agudas, una hemorragia gastrointestinal y una cirugía electiva.

DLCO, capacidad de difusión para monóxido de carbono; NFH: neumonitis por hipersensibilidad fibrótica; CVF, capacidad vital forzada.

De las cinco puntuaciones del cuestionario L-PF, Pirfenidona dio lugar a una diferencia significativa entre los grupos desde el inicio hasta la semana 52 en el dominio de la disnea [1.3 puntos frente a 15.6 puntos, diferencia ajustada -14.3], pero no en los módulos de síntomas: dominio de la tos, dominio de energía o módulo de impactos, a pesar de las puntuaciones numéricamente más bajas en comparación con placebo (puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida relacionada con la salud). Se observaron hallazgos similares para los puntajes totales de SGRQ y UCSD-SOBQ (tabla 3).

No hubo diferencias significativas en el cambio medio desde el inicio en la extensión cuantitativa de la fibrosis por TCAR en los grupos de tratamiento versus placebo (1.05% vs -0.09%, diferencia 1.13%) (tabla 3).

### Eventos adversos

Los eventos gastrointestinales, mareos y relacionados con la piel fueron más frecuentes en el grupo de Pirfenidona que en el grupo de placebo. Estos eventos fueron generalmente de gravedad leve a moderada, reversibles y sin significación clínica.

Tabla 3 Análisis exploratorio del punto final

Puntos finales exploratorios	Pirfenidona (n=27)	Placebo (n=13)	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
<b>Puntuación total SGRQ*</b>				
Semana 13	-1,98 (-6,51 a 2,55)	-0,11 (-6,64 a 6,42)	-1,87 (-9,82 a 6,07)	1
Semana 26	-1,26 (-5,79 a 3,27)	2,81 (-3,72 a 9,34)	-4,07 (-12,0 a 3,88)	1
Semana 39	-1,43 (-5,96 a 3,10)	3,04 (-3,49 a 9,57)	-4,47 (-12,4 a 3,48)	1
Semana 52	0,890 (-3,64 a 5,42)	7,61 (1,08 a 14,1)	-6,72 (-14,7 a 1,23)	0.679
<b>Puntuación L-PF†</b>				
<b>Síntomas totales</b>				
Semana 13	-0,36 (-6,26 a 5,55)	0,45 (-8,05 a 8,96)	-0,81 (-11,2 a 9,55)	1
Semana 26	1,62 (-4,30 a 7,51)	5,67 (-2,84 a 14,2)	-4,06 (-14,4 a 6,29)	1
Semana 39	0,12 (-5,79 a 6,02)	5,61 (-2,90 a 14,1)	-5,50 (-15,9 a 4,86)	1
Semana 52	2,99 (-2,91 a 8,90)	11,8 (3,27 a 20,3)	-8,79 (-19,1 a 1,57)	0.67
<b>Dominio Disnea</b>				
Semana 13	2,78 (-3,18 a 8,73)	1,87 (-6,71 a 10,5)	0,91 (-9,54 a 11,4)	1
Semana 26	1,95 (-4,01 a 7,90)	11,0 (2,43 a 19,6)	-9,07 (-19,5 a 1,38)	0.618
Semana 39	1,30 (-4,66 a 7,25)	9,95 (1,36 a 18,5)	-8,65 (-19,1 a 1,80)	0.728
Semana 52	1,33 (-4,63 a 7,28)	15,6 (7,04 a 24,2)	-14,3 (-24,7 a 3,85)	0.053
<b>Dominio de la tos</b>				
Semana 13	-7,41 (-16,0 a 1,16)	1,60 (-10,7 a 13,9)	-9,01 (-24,0 a 6,01)	1
Semana 26	-1,39 (-9,95 a 7,18)	4,17 (-8,18 a 16,5)	-5,56 (-20,6 a 9,47)	1
Semana 39	-2,36 (-10,9 a 6,20)	6,41 (-5,93 a 18,8)	-8,77 (-23,8 a 6,25)	1
Semana 52	5,56 (-3,01 a 14,1)	5,71 (-6,64 a 18,1)	-0,15 (-15,2 a 14,9)	1
<b>Dominio de la energía</b>				
Semana 13	3,56 (-4,13 a 11,3)	-2,12 (-13,2 a 8,98)	5,68 (-7,82 a 19,2)	1
Semana 26	4,26 (-3,44 a 12,0)	1,83 (-9,26 a 12,9)	2,43 (-11,1 a 15,9)	1
Semana 39	-0,12 (-7,81 a 7,58)	0,48 (-10,6 a 11,6)	-0,60 (-14,1 a 12,9)	1
Semana 52	2,10 (-5,60 a 9,80)	6,28 (-4,82 a 17,4)	-4,17 (-17,7 a 9,33)	1
<b>Impactos totales</b>				
Semana 13	-1,76 (-8,29 a 4,77)	0,00 (-9,41 a 9,41)	-1,76 (-13,2 a 9,69)	1
Semana 26	-4,94 (-11,5 a 1,59)	0,00 (-9,41 a 9,41)	-4,94 (-16,4 a 6,52)	1
Semana 39	-5,33 (-11,9 a 1,20)	3,59 (-5,82 a 13,0)	-8,92 (-20,4 a 2,54)	0.883
Semana 52	-3,44 (-9,97 a 3,09)	1,48 (-7,93 a 10,9)	-4,92 (-16,4 a 6,54)	1
<b>Puntuación total UCSD-SOBQ‡</b>				
Semana 13	-1,44 (-8,03 a 5,14)	1,92 (-7,56 a 11,4)	-3,37 (-14,9 a 8,18)	1
Semana 26	0,07 (-6,51 a 6,66)	2,54 (-6,95 a 12,0)	-2,46 (-14,0 a 9,08)	1
Semana 39	-0,19 (-6,77 a 6,39)	10,3 (0,822 a 19,8)	-10,5 (-22,0 a 1,05)	0.521
Semana 52	2,44 (-4,14 a 9,02)	10,4 (0,876 a 19,8)	-7,92 (-19,5 a 3,62)	1
<b>Cambio medio desde el inicio en la extensión cuantitativa de la fibrosis por HRCT</b>				
	1,05 (-2,24 a 4,33)	-0,09 (-4,82 a 4,64)	1,13 (-4,62 a 6,89)	1

\*El SGRQ es un cuestionario de 50 ítems que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades respiratorias. La puntuación total varía de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida relacionada con la salud.  
 †El L-PF es un cuestionario de 44 ítems que evalúa los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con fibrosis pulmonar. No hay una puntuación total de L-PF. La puntuación total varía de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida relacionada con la salud.  
 ‡El UCSD-SOBQ es un cuestionario de 24 ítems que evalúa la gravedad y las limitaciones de la disnea durante las actividades cotidianas. Las puntuaciones varían de 0 a 120, con puntuaciones más altas que indican una mayor disnea.  
 TCAR: TC de alta resolución; L-PF: Cuestionario vivir con fibrosis pulmonar; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; UCSD-SOBQ, Universidad de California, San Diego, Cuestionario de dificultad para respirar.



## Discusión

Este es el primer ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado exclusivamente en pacientes con NFH. En este ensayo clínico de fase II de 52 semanas con Pirfenidona en el tratamiento de NFH, no se cumplió el criterio de evaluación primario.

Es de resaltar que el tratamiento con **Pirfenidona durante 52 semanas mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión**, con menos pacientes en el grupo de Pirfenidona que en el grupo de placebo que tuvieron un evento calificado.

Nuestra versión de prueba tiene varias limitaciones. La tasa de deserción debido a la gravedad y progresión de la enfermedad (p. ej., cuatro trasplantes pulmonares y una muerte), fue ligeramente superior a la esperada. Además, debido a que la inscripción en el ensayo se detuvo antes de que hubiéramos alcanzado el tamaño de muestra propuesto, como consecuencia de la pandemia de COVID-19, no podemos excluir que el cálculo del tamaño de la muestra para el criterio de evaluación primario subestimó la variabilidad observada de FVC entre los grupos en la semana 52.