

ARTÍCULO ORIGINAL
OPEN ACCESS

Evaluación no invasiva de pirfenidona de liberación prolongada en cirrosis hepática compensada. Estudio ODISEA, un ensayo aleatorizado.

Linda E. Muñoz-Espinosa¹ | Aldo Torre² | Laura Cisneros³ | Iaarah Montalvo⁴ | René Malé⁵ | Scherezada Mejía⁶ | Juan Ramón Aguilar⁷ | Javier Lizardi⁷ | Jaime Zuñiga-Noriega¹ | María Eugenia Icaza⁴ | Frida Gasca-Díaz⁷ | Larissa Hernández-Hernández⁷ | Paula Cordero-Pérez¹ | Luis Chi⁴ | Lilian Torres⁵ | Fátima Rodríguez-Alvarez² | Graciela Tapia⁸ | Jorge Luis Poo⁷

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Monterrey, México | ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Ciudad de México, México | ³Hospital Christus Muguerza, Monterrey, México | ⁴Clinica del Hígado, Mérida, México | ⁵Instituto de Enfermedades Digestivas y Hepáticas, Guadalajara, México | ⁶Hospital Juárez, Ciudad de México, México | ⁷Grupo Mexicano para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (PROMHEPA), Ciudad de México, México | ⁸Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dirigir correspondencia: Linda E. Muñoz-Espinosa (linda_uanl@yahoo.com.mx) | Jorge Luis Poo (consultorio.jpoo@gmail.com)

Recibido: 17 de diciembre de 2024 | **Revisado:** 7 de abril de 2025 | **Aceptado:** 28 de abril de 2025

Editor/a de Gestión: Luva Valenti.

Palabras clave: cirrosis | fibrosis | pirfenidona de liberación prolongada

RESUMEN

Antecedentes: La fibrosis hepática avanzada (FHA) predice un pronóstico adverso en la enfermedad hepática crónica. Además del tratamiento etiológico, es deseable un nuevo enfoque para detener o revertir la fibrosis residual.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de pirfenidona de liberación prolongada (PFD-LP) versus placebo en cirrosis compensada.

Métodos: 180 pacientes con FHA (F4) fueron asignados aleatoriamente a: placebo, 1200 mg/día y 1800 mg/día de PFD-LP, más atención estándar, durante 24 meses. Frecuencia de laboratorio: cada 3 meses; medición de la rigidez hepática (MRH), FibroTest, ultrasonido (US) (cada 6 meses) y endoscopía (anual).

Resultados: La evolución de la fibrosis estimada por MRH fue significativamente menor solo en el grupo de 1200 mg comparado con placebo y con 1800 mg/día (24.2 ± 14.5 vs. 15.4 ± 2.4 ; 25.6 ± 2.4 vs. 24.6 ± 2.4 ; 24.4 ± 2.3 vs. 23.3 ± 2.3 , respectivamente, $p < 0.001$), en el análisis intergrupal, se cumplió el objetivo primario. El puntaje de Fibrotest fue significativamente menor solo en el grupo de 1200 mg/día, comparado con los valores basales (0.86 ± 0.02 vs. 0.83 ± 0.02 unidades, $p < 0.01$). Las pruebas de función hepática (PFHs) también mejoraron, así como el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD) y la calidad de vida (CdV). Se presentaron descompensaciones en 19 pacientes: 12 ascitis (más frecuente en placebo, $p = 0.003$), 5 hemorragias variceales, 4 encefalopatías, 4 hepatocarcinomas. Los eventos adversos más frecuentes fueron: gastrointestinales ($n = 35$, 48 y 46, $p = 0.010$) y cutáneos ($n = 12$, 15 y 22, $p = 0.0001$) en los grupos de placebo, 1200 y 1800 mg/día, respectivamente.

Conclusión: La PFD-LP a dosis de 1200 mg redujo significativamente los marcadores no invasivos de fibrosis hepática a los 24 meses e indujo una mejora en las PFHs, el MELD y la calidad de vida en pacientes con cirrosis compensada, sin presentar problemas de seguridad.

Registro del ensayo: ClinicalTrials.gov, identificador: NCT06267794

Abreviaturas: CHC, carcinoma hepatocelular; DM, diabetes mellitus; EAs, eventos adversos; EHA, enfermedad hepática relacionada con el alcohol; EHAI, enfermedades hepáticas autoinmunes; EHEM, enfermedad hepática por esteatosis metabólica; EHM, esteatohepatitis metabólica; ET, elastografía transitoria; FDA, Food and Drug Administration; FHA, fibrosis hepática avanzada; FT, FibroTest; HAS, hipertensión arterial sistémica; HPCS, hipertensión portal clínicamente significativa; HTP, hipertensión portal; HVC, hepatitis viral C; kPa, kilopascales; MELD, modelo para la enfermedad hepática terminal; MRH, medición de la rigidez hepática; PFD, pirfenidona; PFD-LP, pirfenidona de liberación prolongada; PFE, perfil de fibrosis estable; PFP, perfil de fibrosis progresiva; PFR, perfil de fibrosis regresiva; PNI, pruebas no invasivas; RVS, respuesta viral sostenida.

Este artículo es de acceso abierto bajo la Licencia Creative Commons Attribution, que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite correctamente la obra original.

© 2025 2025 El/Los Autor(es). Liver International, publicado por John Wiley & Sons Ltd.

1 | Introducción

Durante las últimas cinco décadas, la cirrosis hepática ha representado una carga de salud global significativa y creciente [1]. Según la Organización Mundial de la Salud, la cirrosis hepática es responsable de un número considerable de muertes en todo el mundo, con un estimado de 1.32 millones solo en 2019 [2]. En particular, México ha sido identificado como la región de las Américas con la mayor prevalencia de cirrosis compensada y descompensada [3], lo que enfatiza la urgente necesidad de mejores estrategias de tratamiento [1, 4]. La progresión de la fibrosis es, sin duda, un factor importante para predecir el pronóstico a largo plazo de los pacientes con enfermedad hepática crónica [5].

La primera línea de tratamiento debe dirigirse a la causa etiológica de la cirrosis hepática. Sin embargo, algunos pacientes continúan con fibrosis persistente a pesar de tratar o controlar la causa y pueden beneficiarse de la terapia antifibrótica directa, especialmente aquellos con cirrosis compensada, ya que es difícil predecir "el punto de no retorno." La pirfenidona (PFD) es reconocida por su eficacia en el tratamiento de afecciones fibróticas en varios órganos, particularmente el pulmón, y también en los tejidos renal, cardíaco, pancreático, hepático y cutáneo [6, 7]. Este fármaco multifacético atenúa varias citocinas proinflamatorias, reduce el daño oxidativo y la apoptosis, inhibe la activación de fibroblastos y puede comportarse como un agonista de PPAR α en la enfermedad hepática por esteatosis metabólica (EHEM) [8]. Nuestro grupo informó previamente los beneficios de la pirfenidona de liberación prolongada (PFD-LP) en un ensayo clínico no controlado con 122 pacientes cirróticos [9].

Los pacientes que usan PFD en fibrosis pulmonar durante varios años, suelen experimentar una mejora en la función pulmonar y la calidad de vida porque ayuda a preservar la función respiratoria y a ralentizar la progresión de la enfermedad [7]. Sus beneficios van más allá de la fibrosis pulmonar y, gracias a su disponibilidad para administración oral y su bajo perfil de toxicidad, la consideramos prometedora en el tratamiento de otros trastornos fibróticos, como la fibrosis hepática. La PFD, sin duda, es una luz de esperanza para quienes luchan contra la fibrosis hepática, ya que ofrece una vía terapéutica fácil de implementar y con resultados prometedores, según varios estudios experimentales [10-12] y clínicos [13, 14].

Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar si la terapia con una nueva formulación de PFD-LP, diseñada específicamente para reducir la toxicidad y alcanzar niveles plasmáticos constantes durante un largo período, en combinación con la atención estándar, facilitaría la reducción de la fibrosis hepática estimada por pruebas no invasivas (PNIs) confiables y ofrecería un perfil riesgo-beneficio más favorable que el placebo en pacientes con cirrosis hepática compensada.

2 | Métodos

Se realizó un estudio clínico experimental, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la PFD-LP en dos dosis diferentes durante 24 meses. El estado de cirrosis hepática compensada se determinó mediante hallazgos clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos y endoscópicos compatibles con daño crónico, y al menos otros

dos métodos no invasivos de fibrosis hepática que confirmaron fibrosis de grado 4 (F4).

2.1 | Criterios de inclusión y exclusión

Participaron un total de 223 pacientes con cirrosis compensada de siete centros.

El reclutamiento comenzó el 26 de junio de 2015 y la última visita fue el 8 de diciembre de 2021. En pacientes con hepatitis viral C (HVC), se exigió tratamiento antiviral y haber alcanzado una respuesta viral sostenida (RVS) durante al menos un año. De igual manera, en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHA), se exigió al menos un año de abstinencia alcohólica. Se excluyó a los pacientes con descompensación hepática previa, exposición a medicina herbal/alternativa o a cualquier fármaco hepatotóxico. También se excluyó a los pacientes con infección sistémica concomitante; antecedentes de neoplasia maligna, hemoglobinopatía o cualquier enfermedad asociada con hemólisis; antecedentes de enfermedad renal, cardíaca o pulmonar significativa; alfa-fetoproteína > 100 ng/L; embarazo y abuso de alcohol o drogas intravenosas en el año previo. Los pacientes con várices grandes sin hemorragia previa recibieron betabloqueantes y/o ligadura de várices como profilaxis primaria según Baveno VII [15].

2.2 | Diseño del estudio y esquemas de tratamiento

El estudio se realizó de conformidad con las Buenas Prácticas Clínicas Internacionales y los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación (CEI) locales y la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

El tratamiento consistió en tabletas de 600 mg de PFD-LP (dosis estándar disponible y comercializada como Kitoscell LP en México) o tabletas idénticas de placebo, administradas por vía oral: una tableta por la mañana y dos tabletas por la noche después de comer. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: Grupo 1, tabletas de placebo ($n = 60$ pacientes); Grupo 2, 1200 mg de PFD-LP al día ($n = 60$ pacientes); y Grupo 3, 1800 mg de PFD-LP al día ($n = 60$ pacientes). Todos los participantes recibieron atención estándar que incluyó apoyo nutricional, evaluación médica trimestral para revisar los resultados de laboratorio y ajustar la medicación.

2.3 | Medicamentos concomitantes y alternativos

Durante este estudio, se permitió el uso de medicamentos para diabetes mellitus (DM), dislipidemia o hipertensión arterial sistémica (HAS), betabloqueantes para la profilaxis de hemorragia variceal, esteroides e inmunosupresores en pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes (EHA), en la dosis decidida por el hepatólogo tratante, en dosis estables.

2.4 | Evaluación clínica y de laboratorio

Las pruebas de laboratorio de los pacientes se evaluaron trimestralmente. El ultrasonido hepático y la elastografía semestralmente, y las evaluaciones endoscópicas anualmente. Se

Resumen breve y hallazgos destacados

- Este es un nuevo enfoque terapéutico para la fibrosis hepática avanzada, cuyo objetivo es detener o revertir la enfermedad.
- El estudio, con 180 pacientes, comparó el placebo con dos dosis (1200 y 1800 mg) de un fármaco llamado PFD-LP durante 24 meses.
- Se observó que la dosis de 1200 mg redujo significativamente la fibrosis hepática en comparación con el placebo, mejoró la función hepática y la calidad de vida.
- Se presentaron efectos secundarios leves, como problemas digestivos y cutáneos, que fueron más frecuentes en el grupo del fármaco que en el grupo placebo.
- En general, la dosis de 1200 mg fue eficaz y segura para mejorar la salud hepática en pacientes con cirrosis compensada.

registraron las mediciones somatométricas de los pacientes (talla y peso corporal) y la frecuencia de eventos adversos (EA). Los marcadores bioquímicos determinados tras el ayuno nocturno incluyeron albúmina, tiempo de protrombina, bilirrubina total, ALT (TGP), AST (TGO), FA y GGT, medidos mediante un analizador bioquímico automatizado (Roche/Hitachi, Tokio, Japón).

Para la evaluación de la prueba de Fibrotest (FT) (BioPredictive, París, Francia), se utilizó suero fresco, según los métodos recomendados [16]. La puntuación FIB-4 se calculó de la siguiente manera: $FIB-4 = (\text{edad (años}) \times \text{AST (U/L)}) / \text{recuento de plaquetas (10}^9/\text{L}) \times (\text{ALT (U/L)})$ [17].

La elastografía transitoria (ET) se realizó según las recomendaciones publicadas utilizando la sonda Fibro-Scan M. Las mediciones de rigidez hepática (MRH) se expresaron en kilopascales (kPa). Solo se consideraron fiables los procedimientos con al menos 10 mediciones validadas y con rango intercuartil/mediana < 30%. El análisis semicuantitativo utilizó puntos de corte predeterminados para los estadios no cirróticos de F0 (0-5 kPa), F1 (> 5-7,1 kPa), F2 (> 7,1-9,5 kPa) y F3 (> 9,5-12,5 kPa). Los estadios cirróticos fueron F4 (> 12,5 kPa) e hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS > 25 kPa) [18].

En un subgrupo de 43 pacientes (placebo, $n = 8$; 1200 mg, $n = 17$; 1800 mg, $n = 18$) se midieron los niveles plasmáticos de PFD en cada visita en condiciones de ayuno, utilizando un método HPLC con detección UV, como se describió previamente por nuestro grupo [9, 19].

2.5 | Criterios de valoración del estudio

El criterio de valoración principal de eficacia fue una reducción estadísticamente significativa en la puntuación de fibrosis (kPa) según la ET o las unidades de FT. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la mejora de la ALT y/o AST, la albúmina, la bilirrubina y las puntuaciones de Child-Pugh

y MELD. También evaluamos la progresión de enfermedad hepática según el consenso de Baveno VII sobre la HPCS [15] y mediante el uso de PNI validadas [20].

En cuanto a la evaluación de la calidad de vida, se utilizaron la escala visual análoga del EuroQol, que varió de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). Adicionalmente, se aplicaron la escala de cinco dimensiones o EQ-5D [21] y la escala modificada de impacto de la fatiga [22], las cuales se realizaron cada seis meses.

2.6 | Evaluación y clasificación de los resultados de fibrosis

El perfil de fibrosis regresiva (PFR) se define por disminuciones superiores al 10% en la puntuación de FT o del 50% en kPa en la MRH a los 6, 12, 18 y 24 meses. El perfil de fibrosis estable (PFE) se define como la estabilidad de los resultados de FT o las mediciones de kPa (variaciones inferiores al 10% o al 50%, respectivamente). El perfil de fibrosis progresiva (PFP) se define como aumentos superiores al 10% o al 50% en las puntuaciones de FT o kPa.

2.7 | Evaluación del perfil de seguridad

La seguridad y la toxicidad se monitorizaron durante todo el estudio (escala de toxicidad graduada ACTG modificada por la OMS). En caso necesario, se proporcionó la intervención médica adecuada. Se suspendió la PFD-LP en cualquier paciente que experimentara toxicidad clínica grave (p. ej., fotosensibilidad) o de laboratorio (grado 3, Escala modificada de toxicidad graduada del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA), hasta que la toxicidad volviera a los valores basales.

2.8 | Análisis de datos estadísticos

La evaluación estadística se realizó con el programa SPSS versión 26 para Windows. Las variables discretas se resumen como recuentos (porcentajes) y las variables continuas como media \pm DE o \pm ESM. Las variables con distribución no normal se transformaron mediante log10 para algunos análisis estadísticos y para comparaciones gráficas. En las comparaciones estadísticas univariadas, se utilizó la prueba χ^2 para las variables categóricas, mientras que la prueba t o el análisis de la varianza se utilizaron para las variables continuas con distribución normal. Para el análisis de eficacia, se utilizó un modelo ANCOVA con un método de imputación múltiple tras verificar que los valores faltantes se distribuyeran aleatoriamente.

Se utilizó una prueba t pareada o no pareada para comparar las medias antes y después de la administración del medicamento del estudio, aplicando la corrección de Bonferroni cuando fue aplicable. Se consideraron significativos los valores < 5%. Como herramienta complementaria, se ejecutó un análisis de mediciones repetidas con un modelo mixto [23]. Se realizó un análisis de correlación entre el puntaje FIB-4 y el puntaje de fibrosis en kPa. En casos de posibles relaciones significativas entre dos variables independientes, se aplicó una regresión lineal múltiple. Para los perfiles MELD y el análisis de EAs, se utilizó la prueba de razón de verosimilitud.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con el programa estadístico G power [24], utilizando F ANOVA para medidas repetidas entre factores y los siguientes supuestos: (a) error alfa del 5%; (b) error beta aceptado del 20% (potencia = 80%); (c) número de grupos = tres; (d) número de mediciones = cinco; y (e) tamaño del efecto = 0.125. El número final de pacientes necesario para encontrar una diferencia significativa fue de 99. También se calculó el número necesario a tratar (NNT) [25]. Se encontró que se necesitaban 3.9 pacientes para alcanzar una potencia de 0.901 en la evaluación a los 24 meses.

2.9 | Fuente de financiamiento

El Grupo Mexicano para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (PROMHEPA) participó en el diseño, la ejecución y el análisis de datos del estudio. Grupo Medifarma, México, proporcionó medicamentos idénticos, placebo y fármaco del estudio (1200 y 1800 mg).

3 | Resultados

El diagrama de flujo del estudio ODISEA, según las recomendaciones de CONSERT para la población total del estudio, se muestra en la Figura 1.

La población del estudio estuvo compuesta por 180 pacientes, 110 mujeres. Las etiologías fueron: HVC en 71 (39.4%), EHEM en 67 (37.2%), EHA en 20 (11.2%), EHAI en 15 (8.3%) y criptogénica en siete (3.9%). Todos los pacientes con HVC, previamente tratados para su enfermedad viral, presentaron cirrosis.

Se detectaron enfermedades concomitantes en 144 pacientes (80%), incluyendo DM ($n = 61$, 33.9%), HAS ($n = 84$, 46.7%), dislipidemia ($n = 28$, 15.6%) y obesidad ($n = 99$, 55.0%).

Solo 165 participantes fueron elegibles para el estudio de seguimiento y se consideraron candidatos para el análisis por intención de tratar (ITT) (placebo $n = 53$; 1200 mg, $n = 56$; 1800 mg, $n = 56$). Debido a que nuestro estudio se realizó parcialmente durante la pandemia de COVID-19 y a la decisión de los pacientes de mantenerse activos durante los 24 meses del estudio, solo 105 pacientes fueron elegibles para el análisis por protocolo (PP) (placebo $n = 33$; 1200 mg, $n = 35$; 1800 mg, $n = 37$), lo cual cumple con nuestra población objetivo prevista.

Las características demográficas basales, las etiologías, las puntuaciones Child-Pugh y MELD y las categorías de la fase de cirrosis para los tres grupos de estudio se describen en el Cuadro 1 y los hallazgos bioquímicos basales en el Cuadro 2. Los tres grupos de pacientes eran comparables en condiciones basales.

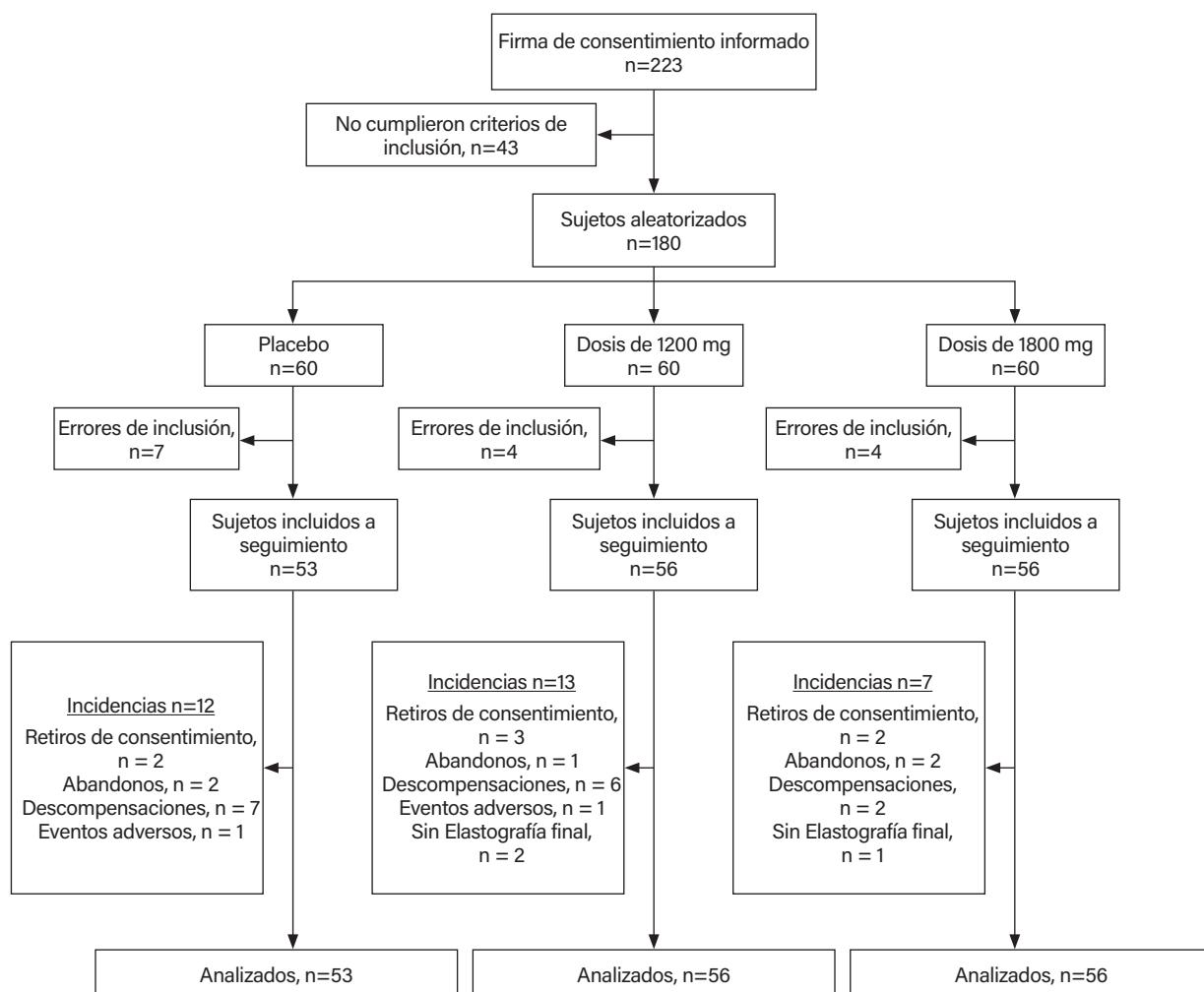


FIGURA 1 | Diagrama de flujo de la población del estudio ODISEA.

La Figura 2A muestra los cambios en las MRH. Solo los pacientes del grupo de 1200 mg de PFD-LP obtuvieron una respuesta estadísticamente significativa en comparación con los grupos placebo y de 1800 mg de PFD-LP, en el análisis intergrupal ($p < 0.001$) mediante los métodos del Modelo Mixto, confirmado posteriormente mediante el método ANCOVA ($p < 0.001$, potencia = 0.971). En la población ITT ($n = 165$), la significancia estadística fue ligeramente menor ($p < 0.046$, potencia = 0.821).

Los valores finales entre los tres grupos también mostraron diferencias significativas (placebo frente a 1200 mg, $p = 0.023$; 1200 mg frente a 1800 mg, $p = 0.012$) en el análisis post hoc con corrección de Bonferroni.

El Cuadro 3 describe las mediciones de rigidez hepática al inicio y a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento en el análisis de la población ITT ($n = 165$), mostrando una respuesta

CUADRO 1 | Demografía, etiología de la cirrosis, puntuaciones Child-Pugh y MELD al inicio del estudio de pacientes ITT ($n = 165$).

Parámetro	Placebo $n = 53$	1200 mg $n = 56$	1800 mg $n = 56$	Prueba estadística	Valor P
Edad (años)	57 ± 9	59 ± 10	59 ± 9	$F, 0.820$	0.442
Género femenino	68%	45%	66%	Chi-cuadrado 7.640	0.022
Etiología de cirrosis					
HVC	34.0%	44.6%	39.3%	Chi-cuadrado	0.301
EHEM	49.1%	30.4%	33.9%		4.868
EHAI	7.5%	3.6%	10.7%		
EHA	5.7%	16.1%	12.5%		
Criptogénico	3.7%	5.3%	3.6%		
Puntuación Child-Pugh	5.24 ± 0.09	5.26 ± 0.09	5.40 ± 0.09	$F, 0.877$	0.418
Clase Child-Pugh					
A	96.2%	92.9%	89.1%	Chi-cuadrado	0.350
B	3.8%	7.1%	10.9%		2.016
Puntuación MELD	9.8 ± 0.4	9.7 ± 0.4	9.4 ± 0.4	$F, 0.285$	0.753
Grupo MELD					
≤ 9	53.8%	51.8%	58.2%	Chi-cuadrado	0.642
10 – 19	46.2%	46.4%	41.8%		2.517
≥ 20	0	1.8%	0		
Fase cirrosis					
1	30.0%	41.8%	37.0%	Chi-cuadrado	0.446
2	70.0%	58.2%	63.0%		3.715

Nota: Los valores se dan como media ± DE o porcentajes.

CUADRO 2 | Puntuaciones bioquímicas al inicio del estudio de los pacientes ITT ($n = 165$).

Parámetro	Placebo $n = 53$	1200 mg $n = 56$	1800 mg $n = 56$	Prueba estadística	Valor P
Hemoglobina (g/dL)	14.3 ± 0.25	14.4 ± 0.24	14.5 ± 0.25	$F, 0.156$	0.855
Leucocitos ($\times 10^3$)	4.8 ± 0.21	4.7 ± 0.20	4.6 ± 0.20	$F, 0.406$	0.667
Plaquetas ($\times 10^3$)	112.4 ± 7.8	121.7 ± 7.7	122.4 ± 7.6	$F, 0.526$	0.592
Bilirrubina (mg/dL)	1.01 ± 0.09	0.90 ± 0.09	1.06 ± 0.09	$F, 0.840$	0.434
Albúmina (mg/dL)	4.04 ± 0.07	4.15 ± 0.07	4.15 ± 0.07	$F, 0.925$	0.399
Tiempo protrombina (INR)	1.33 ± 0.05	1.31 ± 0.04	1.28 ± 0.04	$F, 0.333$	0.718
ALT (TGP) (IU/L)	49.1 ± 4.9	43.5 ± 4.7	42.1 ± 4.7	$F, 0.910$	0.405
AST (TGO) (IU/L)	57.5 ± 4.6	49.3 ± 4.4	51.5 ± 4.4	$F, 0.910$	0.405
FA (IU/L)	139.7 ± 10.4	128.3 ± 10.7	147.0 ± 10.1	$F, 0.874$	0.419
GGT (IU/L)	130.1 ± 17.9	124.8 ± 17.4	111.7 ± 17.5	$F, 0.287$	0.751
Glucosa (mg/dL)	106.8 ± 4.7	108.1 ± 4.6	101.8 ± 4.6	$F, 0.533$	0.588
Creatinina (mg/dL)	0.76 ± 0.02	0.78 ± 0.02	0.75 ± 0.05	$F, 0.284$	0.753

Nota: Los valores se dan como media ± DE o porcentajes.

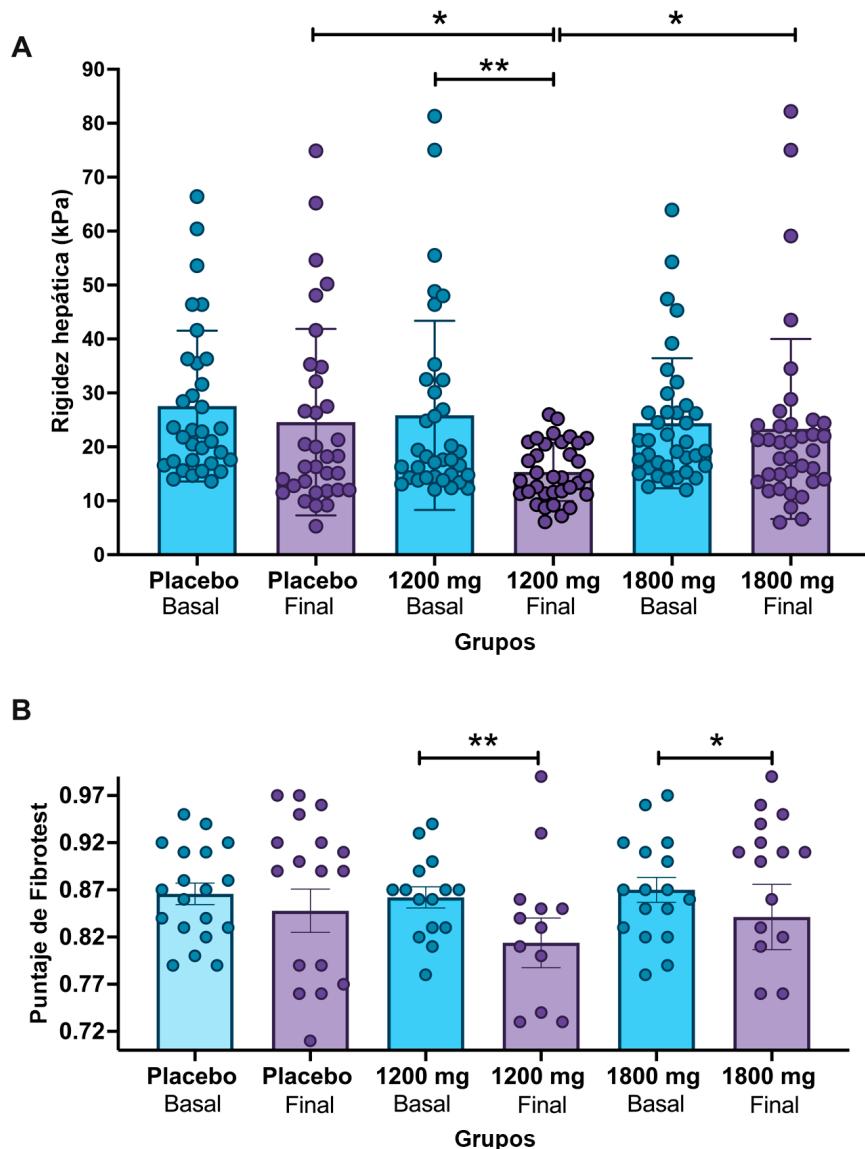


FIGURA 2 | (A) La evolución de la fibrosis estimada mediante la evaluación de la rigidez hepática (media ± EE) muestra una diferencia estadísticamente significativa utilizando el método de Modelo Mixto ($p < 0.001$), para el análisis intergrupal. Los valores finales entre los tres grupos también mostraron diferencias significativas (placebo frente a 1200 mg, $*p = 0.023$; 1200 mg frente a 1800 mg, $*p = 0.012$) en el análisis post hoc con corrección de Bonferroni. Además, para el análisis intragrupal solo en el grupo de 1200 mg PFD-LP, en comparación con los valores basales $**p = 0.001$, mediante Prueba t. (B) Evolución de la fibrosis estimada mediante la evaluación FibroTest (media ± EE). La significancia estadística se analizó mediante Prueba t; $**p = 0.001$ en el grupo de 1200 mg y $*p = 0.045$ en el grupo de PFD-LP de 1800 mg, en comparación con los valores basales.

estadísticamente significativa, evaluada mediante el modelo mixto para mediciones repetidas ($p < 0.001$). Los cambios relativos se muestran en los archivos supplementarios como Figura S1.

Además, una disminución/aumento significativo de la fibrosis se definió como un cambio del 50% en comparación con los valores basales de kPa. Los pacientes que recibieron 1200 mg de PFD-LP presentaron un menor PFP que los pacientes que recibieron placebo (2.9% frente a 18.2%, $\chi^2 = 4.709$, $p = 0.030$) o que los que recibieron 1800 mg de PFD-LP (2.9% frente a 16.2%, $\chi^2 = 4.045$, $p = 0.044$), según la razón de la prueba de probabilidad. Además, los pacientes que recibieron 1200 mg presentaron un PFR más alta que el grupo placebo (25.7% frente al 12.1%, $\chi^2 = 2.078$, $p = 0.149$) y que el grupo que recibió 1800 mg de PFD-LP (25.7% frente al 10.8%, $\chi^2 = 2.750$, $p = 0.097$).

CUADRO 3 | Evolución de la rigidez hepática desde el inicio hasta los 24 meses.

Evaluación de rigidez hepática (kPa)	Placebo	1200 mg	1800 mg
Al inicio	27.6 ± 2.4	24.2 ± 2.4	24.4 ± 2.3
A 6 meses	27.9 ± 3.9	21.6 ± 4.2	24.9 ± 3.3
A 12 meses	23.7 ± 2.4	17.7 ± 2.4	23.5 ± 2.3
A 18 meses	26.6 ± 3.4	14.8 ± 3.3	24.0 ± 3.2
A 24 meses	24.6 ± 2.4	15.4 ± 2.4	23.3 ± 2.3
Valor p intragrupo	0.402	0.001	0.654

Nota: Los valores se expresan como media ± EE. La significancia estadística global se analizó mediante un modelo mixto de mediciones repetidas, $p < 0.001$ para el análisis intergrupal.

La fibrosis hepática mediante FT también mostró una reducción leve, pero estadísticamente significativa, en el análisis de la población PP ($n = 105$) y del grupo ITT ($n = 165$), especialmente en pacientes tratados con 1200 o 1800 mg de PFD-LP (Figura 2B). Al evaluar los valores de FT semestralmente, según el modelo mixto de mediciones repetidas, los pacientes que recibieron placebo se mantuvieron estables en sus valores basales (0.87 ± 0.02) y a los 6 meses (0.87 ± 0.02), 12 meses (0.84 ± 0.02), 18 meses (0.82 ± 0.02) y 24 meses (0.85 ± 0.02 , $p = 0.101$). Mientras que los pacientes que recibieron 1200 mg de PFD-LP presentaron una reducción estadísticamente significativa intragrupo en la medición semestral desde el inicio (0.86 ± 0.02) hasta los 6 meses (0.85 ± 0.02), 12 meses (0.81 ± 0.02), 18 meses (0.80 ± 0.02) y 24 meses (0.82 ± 0.02 , $p = 0.001$). Además, los pacientes que recibieron 1800 mg de PFD-LP también presentaron una ligera pero significativa reducción intragrupo durante el tratamiento, desde el inicio (0.87 ± 0.02) hasta los 6 meses (0.85 ± 0.02), 12 meses (0.81 ± 0.02), 18 meses (0.86 ± 0.02) y 24 meses (0.84 ± 0.02 ; $p = 0.045$). No se observaron diferencias significativas en el análisis intergrupal mediante el método de modelos mixtos ($p = 0.352$). Sin embargo, en el método ANCOVA se observó una diferencia significativa en el análisis intergrupal en la población PP ($n = 105$; $p < 0.012$; potencia = 0.848), pero no en la población ITT.

Las puntuaciones FIB-4 también se redujeron significativamente, según el modelo mixto para mediciones repetidas ($p = 0.002$), alcanzando significancia interna solo en el grupo de 1200 mg PFD-LP (4.66 ± 0.38 vs. 3.67 ± 0.45 unidades, $p = 0.05$). Se observó una correlación positiva moderada entre los valores independientes de las puntuaciones log10 de rigidez hepática (kPa) y las puntuaciones FIB-4 ($r = 0.36$, $p < 0.0001$).

En cuanto a la evolución bioquímica, el Cuadro 4 presenta las razones calculadas entre los valores finales y los valores basales. Se destaca el aumento estadísticamente significativo de los valores de plaquetas ($p < 0.007$) y albúmina ($p < 0.01$), así como la reducción de los valores de bilirrubina ($p < 0.01$) y fosfatasa alcalina en el grupo PFD-LP 1200 mg en comparación con el grupo placebo. Las enzimas hepáticas, ALT y AST disminuyeron en los tres grupos de pacientes. Es notable que ni los pacientes que tomaron 1200 mg de PFD-LP ni los que tomaron 1800 mg durante 24 meses tuvieron enzimas hepáticas elevadas durante todo el protocolo. Además, cuando se analizaron los resultados basales frente a los finales, solo los pacientes del grupo PFD-LP 1200 mg mostraron valores significativamente más bajos de FA.

La evolución de las puntuaciones Child-Pugh y MELD muestra que una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con 1200 mg de PFD-LP mantuvo una puntuación estable (91%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (73%, $p = 0.040$) y los de la población de 1800 mg (72%, $p = 0.020$), utilizando la prueba de razón de verosimilitud. Las puntuaciones MELD solo mejoraron en el grupo de 1200 mg de PFD-LP (9.7 ± 0.32 versus 9.0 ± 0.40 , $p = 0.022$) en comparación con el grupo placebo (9.9 ± 0.33 versus 10.2 ± 0.42 , $p = 0.862$) o el grupo de 1800 mg de PFD-LP (9.5 ± 0.32 versus 9.1 ± 0.39 , $p = 0.114$). Los puntajes MELD aumentaron con mayor frecuencia en el grupo placebo (21%) que en el grupo de 1200 mg PFD-LP (9%, $\chi^2 = 2.209$, $p = 0.137$) y disminuyeron con mayor frecuencia en el grupo de 1200 mg PFD-LP (31%) que en el grupo placebo (25%, $\chi^2 = 2.555$, $p = 0.110$), sin alcanzar la significancia estadística en ambos casos, según la prueba de razón de verosimilitud.

CUADRO 4 | Relación entre los valores finales a los 24 meses respecto a los valores basales.

Parámetros	Placebo	1200 mg	1800 mg	<i>p</i>
Plaquetas ($\times 10^3$)	1.02	1.19 ^a	1.08	0.007
Bilirrubina total (mg/dL)	1.15	0.72 ^b	0.87	0.001
Albúmina (mg/dL)	0.98	1.08 ^b	1.01	0.001
Asparto aminotransferasa (IU/L)	0.83 ^c	0.80 ^c	0.92	0.002
Alanina aminotransferasa (IU/L)	0.77 ^c	0.72 ^c	0.87	0.072
Fosfatasa alcalina (IU/l)	1.00	0.78 ^a	1.11	0.001
Peso (kg)	1.03	0.98	1.00	0.848

Nota: Los valores se expresan como índices. La significancia estadística se analizó mediante la prueba ANOVA.

^aComparación del grupo de 1200 mg de PFD-LP con los grupos placebo y de 1800 mg de PFD-LP.

^bComparación del grupo de 1200 mg de PFD-LP con placebo.

^cComparación del grupo placebo y del grupo de 1200 mg de PFD-LP con los valores basales.

Según la escala visual análoga, la calidad de vida mejoró subjetivamente en todos los participantes. Sin embargo, según una escala más robusta, como la puntuación del EQ-5D, solo los pacientes tratados con 1200 mg PFD-LP obtuvieron puntuaciones más altas y estadísticamente significativas en comparación con el valor basal (81.6 ± 2.1 versus 88.1 ± 2.6 , $p = 0.004$; datos no mostrados). Las puntuaciones de la escala de calificación de fatiga mejoraron ligeramente en los tres grupos, sin alcanzar significancia estadística.

Con base en las directrices de Baveno VII y la puntuación de rigidez hepática, observamos una proporción significativamente mayor de puntuaciones bajas estables (< 25 kPa) y puntuaciones decrecientes (definidas como el cambio de valores altos de rigidez hepática: > 25 kPa a una puntuación baja: < 25 kPa) en pacientes que recibieron 1200 mg de PFD-LP (91.2%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (60.6%, $\chi^2 = 9.115$, $p = 0.003$) o que los que recibieron 1800 mg de PFD-LP (80%, $\chi^2 = 3.109$, $p = 0.078$), utilizando la prueba de razón de verosimilitud y la población PP para el análisis.

En cuanto a la descompensación, 27 pacientes presentaron al menos un síntoma de progresión de la enfermedad. Sin embargo, un mayor número de pacientes del grupo placebo presentó complicaciones de ascitis en comparación con los grupos de 1200 mg y de 1800 mg de PFD-LP, como se muestra en el Cuadro 5.

Finalmente, se identificaron un total de 375 EAs durante los 24 meses del estudio; la mayoría se consideraron leves y relacionados con el tracto gastrointestinal ($n = 129$, 34.4%), trastornos del sistema nervioso ($n = 62$, 16.5%), infecciones ($n = 50$, 13.3%), trastornos cutáneos ($n = 49$, 13.1%) u otras afecciones ($n = 85$, 22.7%). Los EAs gastrointestinales fueron estadísticamente mayores en los grupos de tratamiento con PFD-LP de 1200 mg ($n = 48$) y de 1800 mg ($n = 46$) en comparación con el grupo tratado con placebo ($n = 35$). La dosis de 1800 mg de PFD-LP ($n = 22$), pero no la de 1200 mg ($n = 15$), se asoció con un mayor número de EAs cutáneos en comparación con los pacientes que recibieron placebo ($n = 12$), como se muestra en el Cuadro 5.

CUADRO 5 | Incidentes y efectos secundarios detectados en la población total del estudio.

	Grupo 0 mg (n = 60)	Grupo 1200 mg (n = 60)	Grupo 1800 mg (n = 60)
Tipo de descompensación			
Sangrado por várices	3 (5.0%)	2 (3.3%)	0
Ascitis	8 (13.3%) ^a	3 (5.0%)	1 (1.6%)
Encefalopatía	1 (1.6%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)
Subtotales	12 (20.0%)	7 (11.7%)	2 (3.3%)
Tipo de evento			
Trastornos gastrointestinales	35 ^{a,b}	48	46
Trastornos del sistema nervioso	19	23	20
Infecciones	20	16	14
Trastornos de la piel	12	15	22 ^{c,d}
Fatiga	3	4	7
Lumbalgia y tendinitis	8	2	6
Otros	14	19	22
Eventos totales	111	127	137
EA graves ^e			
Graves	5	6	3
No graves	106	121	134
EA calificación ^e			
Leve	64	64	64
Moderado	42	57	70
Severo	5	6	3
EA relación con la medicación del fármaco en estudio (Causalidad ^e)			
Cierto	0	0	0
Probable	30	56	55
Possible	21	24	43
Improbable	60	47	39

Nota: Tipo de descompensación: Los valores se expresan como porcentajes. La significancia estadística se calculó mediante la prueba de razón de verosimilitud, $\chi^2 = 5.979$, $p = 0.016$; ^aTipo de evento: Los valores se expresan como número de casos. La significancia estadística se analizó mediante la prueba de razón de verosimilitud. Comparación: placebo contra 1200 mg, $\chi^2 = 6.711$, $p = 0.010$ o 1800 mg, $\chi^2 = 4.644$, $p = 0.031$; comparación del grupo de 1800 mg contra el grupo placebo, $\chi^2 = 19.126$, $p = 0.0001$; o contra el grupo de 1200 mg, $\chi^2 = 14.023$, $p = 0.0001$. ^bBasado en los criterios de la NOM-220-SSA1-2016.

Del total de eventos cutáneos, 22 se consideraron reacciones de fotosensibilidad. Los episodios de fatiga [3, 4, 7] se observaron con mayor frecuencia en el grupo de 1800 mg de PFD-LP que en el grupo placebo o el de 1200 mg de PFD-LP ($p = \text{NS}$), y la lumbalgia y la tendinitis [2, 6, 8] se observaron con mayor frecuencia en el grupo placebo que en los grupos de 1200 o de 1800 mg de PFD-LP ($p = \text{NS}$). La sección “Otros” incluye una serie mixta de eventos sin diferencias significativas entre los grupos. Se identificaron 14 eventos adversos graves (EAG), con una distribución similar entre los grupos (5 en el grupo placebo, 6 en el de 1200 mg y 3 en el de 1800 mg de PFD-LP ($p = \text{NS}$)). Se detectaron cuatro casos de neumonía relacionada con el SARS-CoV-2 (2 en el grupo placebo y 2 en el de 1800 mg). En el grupo de 1200 mg de PFD-LP, un paciente falleció durante el estudio

debido a neumonía y shock séptico con fallo multiorgánico posterior a una cirugía de reemplazo de cadera. Esto se consideró un EAG no relacionado. Se presentó hepatocarcinoma en 4 pacientes (placebo = 1; 1200 mg = 2; 1800 mg = 1) sin una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

El Cuadro 6 muestra los niveles plasmáticos de PFD en pacientes que recibieron PFD-LP a lo largo de las 9 visitas, quienes mostraron niveles significativamente mayores en los grupos de 1800 mg frente a 1200 mg de PFD-LP (valores p de prueba $t = 1.97$; $p = 0.0249$).

4 | Discusión

Según nuestro conocimiento, este ensayo clínico es el primero en evaluar la eficacia y seguridad de la PFD-LP en pacientes con cirrosis compensada. La principal contribución de este ensayo fue la reducción significativa de la rigidez hepática y de los marcadores indirectos de fibrosis hepática tras 24 meses de tratamiento en pacientes que recibieron una dosis oral de 1200 mg diarios de PFD-LP. Anteriormente, mostramos tres perfiles de evolución de la fibrosis [9] y ahora confirmamos que se observó con mayor frecuencia un perfil de regresión de la fibrosis superior al 50% con respecto al valor basal de rigidez hepática en el grupo PFD-LP. Otros hallazgos relevantes son la mejora significativa en el recuento de plaquetas, la bilirrubina y los valores de albúmina, comúnmente utilizados en pruebas biológicas no invasivas para sospechar la presencia de fibrosis hepática avanzada (FHA) [26].

El estudio ODISEA proporciona información útil sobre la seguridad a largo plazo de este fármaco, considerado en su momento por la FDA como potencialmente peligroso para pacientes con cirrosis [27]. De hecho, todos los pacientes, incluidos los que recibieron placebo y ambas dosis de PFD-LP, mostraron una reducción leve pero significativa de los niveles séricos de ALT y AST (así como de los niveles de FA), lo que demuestra sus propiedades antiinflamatorias y un buen perfil de seguridad en pacientes con cirrosis hepática compensada.

CUADRO 6 | Concentración plasmática media de la pirfenidona (media ± EE) en los grupos tratados con 1200 y 1800 mg de PFD-LP.

Tiempo de evaluación de la muestra	PFD-LP 1200 mg dosis (n = 17)	PFD-LP 1800 mg dosis (n = 18)
Mes-1	7.57 ± 1.06	11.58 ± 1.37
Mes-3	9.94 ± 1.15	13.38 ± 1.40
Mes-6	9.38 ± 1.15	11.53 ± 1.37
Mes-9	8.77 ± 1.17	11.54 ± 1.95
Mes-12	8.71 ± 1.29	10.54 ± 2.03
Mes-15	9.04 ± 1.22	10.89 ± 2.10
Mes-18	10.56 ± 1.3	11.07 ± 1.41
Mes-21	9.45 ± 1.04	13.61 ± 2.50
Mes-24	8.19 ± 1.21	9.95 ± 1.41
Valores medios	9.06 ± 0.38	11.61 ± 0.56*
Muestras acumuladas	153	162

*Valores p de Prueba $t = 1.97$, $p = 0.0249$.

En cuanto a la evolución de las puntuaciones Child-Pugh y MELD, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con PFD-LP mantuvo una puntuación Child-Pugh estable o logró una reducción en la puntuación MELD, en comparación con el grupo placebo. Además, se observó una mayor proporción de puntuaciones inferiores a 25 kPa en la estimación de la rigidez hepática en pacientes que recibieron 1200 mg de PFD-LP que en los pacientes que recibieron placebo, un parámetro considerado predictor del riesgo de hemorragia variceal, según Baveno VII [28]. Se presentó descompensación hepática en 27/180 (15%) pacientes. Un número significativamente mayor de pacientes del grupo placebo presentó ascitis en comparación con los grupos de PFD-LP.

En términos de calidad de vida, todos los participantes reportaron una mejoría subjetiva según la escala visual análoga. Sin embargo, al utilizar una escala más robusta, como la puntuación EQ-5D, solo los pacientes tratados con 1200 mg de PFD-LP obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en comparación con el valor basal.

Finalmente, en relación con la seguridad de los pacientes participantes, se identificaron un total de 375 EAs durante el estudio, la mayoría considerados leves y relacionados con el tracto gastrointestinal o la piel, como se observa en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, una población donde el uso crónico y la seguridad de la PFD se han reportado ampliamente [7, 29]. Las estrategias recomendadas para mitigar los efectos adversos y garantizar el uso seguro y continuo de PFD son la monitorización estrecha del paciente, el ajuste de la dosis y las terapias de soporte, que incluyen modificación de la dieta, antieméticos y cuidado de la piel [30, 31].

En México, la PFD se ha desarrollado e introducido al mercado como una formulación de liberación prolongada (PFD-LP) que puede administrarse cada 12 h en lugar de la frecuencia habitual de cada 8 h para la PFD de liberación estándar. Cabe destacar que el perfil farmacocinético de la PFD-LP reveló una menor fluctuación en la Cmax y la Cmin, lo que podría facilitar la tolerabilidad y la eficacia de la formulación [32].

Explicar la falta de eficacia de nuevos compuestos metabolizados por el citocromo P450 en pacientes con cirrosis hepática plantea varias complejidades. En la cirrosis, la capacidad del hígado para realizar funciones metabólicas se ve significativamente afectada debido a la pérdida de hepatocitos funcionales y alteraciones en la arquitectura hepática. Este deterioro a menudo resulta en una actividad disminuida de las enzimas microsómicas, cruciales para el metabolismo de muchos fármacos. En consecuencia, los fármacos que dependen en gran medida del citocromo P450 para su depuración pueden exhibir una farmacocinética alterada, lo que lleva a fracasos terapéuticos o toxicidad inesperada [33]. El sitio más común del metabolismo de los fármacos es el hígado. A dosis bajas, los fármacos generalmente se metabolizan en una cinética de primer orden. Sin embargo, a dosis más altas, las enzimas pueden saturarse, cambiando a una cinética de orden cero y alterando la relación dosis-efecto. Esto es más evidente cuando el hígado está dañado porque los cambios en la farmacocinética y las propiedades farmacodinámicas de los fármacos son comunes en muchas enfermedades hepáticas crónicas.

La falta de eficacia de la dosis de 1800 mg de PFD-LP observada

en este estudio puede explicarse por el fenómeno de saturación del citocromo P450 (CYP), el sitio donde se metaboliza la PFD-LP. Los CYP son las enzimas más importantes en el metabolismo oxidativo de fármacos hidrófobos como la PFD, un derivado sintético de molécula pequeña de la piridona [5-metil-1-fenil-2(1H)-piridona]. Debido a su tamaño y naturaleza hidrófoba, la PFD puede difundirse libremente a través de las membranas celulares sin usar un receptor dentro del hígado u otros tejidos diana blanco [6]. Se ha informado que la versatilidad de las enzimas CYP puede dar lugar a algunas propiedades cinéticas inusuales, derivadas de la interacción simultánea de múltiples sustratos con el sitio activo del CYP. Según nuestros hallazgos en la dosis de 1800 mg de PFD-LP, se necesitarán estudios adicionales para evaluar las interacciones entre sustratos o la posibilidad de inhibición competitiva o no competitiva, inhibición mixta, inhibición parcial, activación y activación seguida de inhibición, como se describió previamente [34]. Un estudio farmacocinético de PFD-LP realizado por nuestro grupo, mostró que el área bajo la curva y la Cmax aumentaron significativamente en pacientes con cirrosis en comparación con sujetos sin cirrosis [19]. En este estudio, encontramos niveles plasmáticos de PFD significativamente más altos en 1800 mg que en el grupo de 1200 mg de PFD-LP. Esta mayor exposición del fármaco en la cirrosis, una condición que conlleva una reducción en la masa hepática y la capacidad de metabolizar ciertos medicamentos, podría explicar nuestros hallazgos.

No comprendemos completamente el mecanismo de la falta de eficacia con la dosis más alta, pero nuestra hipótesis es que la sobrecarga crónica con PFD está relacionada con la pérdida de eficacia de un compuesto que, en teoría, debería tener un efecto antifibrótico positivo dependiente de la dosis.

Para comprender mejor la relación entre la exposición y el resultado, y la posibilidad de una relación no lineal entre la dosis y el efecto observado en nuestro estudio, recomendamos que futuros estudios con PFD-LP consideren evaluar la eficacia de un rango de dosis más bajo, al menos en pacientes con cirrosis [35].

Somos conscientes de algunas limitaciones de nuestro estudio relacionadas con la falta de biopsias hepáticas para evaluar las variaciones en el grado de fibrosis. La biopsia hepática se consideró durante mucho tiempo el método de referencia, pero presenta varias limitaciones [36]. Además, debido a la heterogeneidad espacial en la distribución y la densidad del tejido cicatricial, se induce variabilidad y errores de muestreo. Asimismo, la alta variabilidad interobservador puede afectar la precisión de la evaluación. Finalmente, es posible que la naturaleza dinámica de la fibrosis hepática no pueda detectarse en una muestra de tejido tan pequeña y aleatoria obtenida en una sola biopsia [37, 38].

El estudio ODISEA optó por la evaluación de la fibrosis hepática mediante PNIs, como la ET, y ensayos de biomarcadores séricos, que estiman la rigidez hepática y proporcionan evaluaciones precisas y fiables del comportamiento de la fibrosis hepática sin necesidad de procedimientos invasivos [26, 39-41]. Si bien, también presentan sus propias limitaciones, ofrecen mayor comodidad al paciente, reducen el riesgo de complicaciones y permiten el seguimiento longitudinal de la progresión de la enfermedad [42].

Otros fármacos prometedores, como el ácido obeticólico (OCA) [43], el cenicriviroc (CVC) [44] y el resmetirom [45], se han evaluado en pacientes con EHEM y diversos grados de fibrosis hepática (de F1 a F3). Aunque los autores de estos estudios encontraron mejoras significativas en la actividad metabólica, solo se detectó una ligera mejoría en la fibrosis hepática. En el ensayo con OCA, el 23% de los pacientes que recibieron OCA experimentaron al menos una mejoría de 1 grado en la fibrosis, en comparación con el 12% en el grupo placebo. Los autores afirmaron que sus hallazgos resaltan la importancia de las técnicas de evaluación no invasivas para monitorear el progreso del paciente sin la necesidad de biopsias hepáticas invasivas [43]. El ensayo con CVC no mostró una eficacia significativa en la mejora de la fibrosis hepática en comparación con el placebo. Las tasas de mejora de la fibrosis en el grupo con CVC no fueron marcadamente diferentes de las observadas en el grupo placebo (22.3% frente a 25.6%; $p = 0.21$) [44]. En el ensayo de resmetirom, que evaluó a pacientes con F1 a F3, entre el 24.2% y el 25.9% de los pacientes lograron al menos una mejoría de un grado en la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis metabólica (EHM), en comparación con el 10% en el grupo placebo ($p < 0.001$). Sin embargo, no se incluyeron pacientes con cirrosis (F4) [45]. Según las recientes guías de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), actualmente no se puede recomendar ninguna farmacoterapia dirigida a EHM para la etapa cirrótica [46]. En este contexto, es importante aclarar que el ensayo ODISEA incluyó pacientes con cirrosis hepática compensada (F4) de etiología mixta y demostró una mejoría de la fibrosis en al menos un tercio de los pacientes que recibieron la dosis de 1200 mg de PFD-LP.

La heterogeneidad de la causa de la cirrosis puede ser otro problema. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la etiología. El comportamiento de la fibrosis puede variar según la etiología, no obstante, consideramos que esta limitación podría superarse gracias a la amplia información de nuestra población objetivo, que representa la transición del HVC a la EHEM como causas predominantes en las últimas décadas en el mundo y en México [4, 47].

Centrarse en una sola etiología permitiría poblaciones de pacientes más homogéneas. Al aislar una causa específica, los investigadores podrían comprender mejor el mecanismo de acción del fármaco y garantizar que los resultados sean atribuibles al tratamiento en lugar de a factores de confusión inherentes a una población heterogénea. Por lo tanto, recomendamos que futuros estudios evalúen la eficacia de la PFD-LP en poblaciones de pacientes claramente definidas.

Somos conscientes de que la etiología de la cirrosis puede inducir variantes en la formación del matrisoma e incluso la HPCS puede reflejar diferentes escenarios de evolución clínica [48]. Por otro lado, sería ideal que los pacientes con enfermedad hepática crónica nunca desarrollaran cirrosis, o que las estrategias para la regresión de la fibrosis se inicien antes de que el paciente alcance "el punto de no retorno". Para acceder a este estándar de oro, varios autores han propuesto que, además de tratar la etiología, los tratamientos futuros para la FHA deberían incluir la reversión del matrisoma, la reducción de TIMMP y la potenciación de MMP, lo que permitiría la estimulación de macrófagos especializados en la regresión de la fibrosis, donde la inhibición de TGF β -1 desempeña un papel fundamental, efectos

previamente descritos por PFD en cirrosis hepática experimental por un grupo mexicano [10-12]. Además, Rodríguez-Sanabria et al [49], han informado que la desmetilación de H3K9me3 por JMJD2B está regulada por PFD, lo que resulta en una mejora de la EHM o en la ralentización del desarrollo de CHC experimental al controlar la metilación del ADN [50].

Coincidimos con Friedman y Pinzani en la necesidad de utilizar marcadores séricos o mediciones frecuentes de la rigidez hepática en la práctica clínica que indiquen con precisión cuando la fibrosis está en regresión [48]. Por lo tanto, esperamos que nuestros hallazgos sean útiles para comprender mejor la biología de la regresión de la fibrosis.

Otra limitación parcial de nuestro estudio se relaciona con el abandono de pacientes ($n = 5$), que se relacionó parcialmente con la pandemia de COVID-19, con una distribución similar entre los grupos. También se cometieron errores de inclusión que obligaron a reducir la población final del estudio ($n = 165$), que afortunadamente fue mayor que la obtenida al calcular el tamaño de la muestra del estudio ($n = 105$).

Concluimos que la PFD-LP demostró una eficacia estadísticamente significativa en la reducción de los marcadores no invasivos de fibrosis hepática y en la mejora de las pruebas biológicas asociadas con la función hepática (albúmina, bilirrubina, puntuaciones Child-Pugh y MELD). Además, proporciona un mejor perfil de seguridad debido a su asociación con una menor incidencia de ascitis y una mejor calidad de vida. Asimismo, nuestro estudio contribuye a proporcionar evidencia de la seguridad del uso a largo plazo de la PFD-LP en pacientes con cirrosis hepática, ya que observamos una baja incidencia de eventos adversos y una reducción significativa de las enzimas hepáticas. Se requieren más estudios con poblaciones más robustas y homogéneas, así como otros marcadores diagnósticos, para confirmar la eficacia de la PFD-LP contra la fibrosis hepática, una afección que representa una gran carga para la salud mundial.

Contribuciones de los autores

A.T., L.C., I.M., R.M., S.M., J.R.A., J.L., J.Z.-N. y M.E.I. participaron en el reclutamiento de la población y la atención ambulatoria de los pacientes. F.G.-D., L.H.-H., P.C.-P., L.C., L.T. y F.R.-A. participaron en la atención ambulatoria y nutricional y se encargaron de la recopilación e integración de la base de datos con todos los datos demográficos, clínicos y bioquímicos. G.T. participó en el diseño y la planificación del protocolo, el cálculo del tamaño de la muestra y realizó el análisis bioestadístico. L.E.M.-E. participó en el diseño y la planificación del protocolo, el reclutamiento de pacientes y la redacción del manuscrito. J.L.P. Lideró el grupo multicéntrico que trabaja con PFD-LP, participó en el reclutamiento y la atención ambulatoria, y supervisó la redacción y el estilo del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Agradecimientos

Agradecemos al profesor Giovanni Ligresti, quien revisó el manuscrito de forma atenta y cuidadosa. Asimismo, agradecemos a Erin Ferris y Mark Sander por mejorar el inglés. Este estudio se presentó como póster número 3448-A en la Reunión del Hígado de la AASLD, celebrada en Boston, Massachusetts, el 12 de noviembre de 2023.

Declaración de ética

El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación (CRI) locales y la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Consentimiento

Se solicitó a todos los pacientes que leyeron y firmaron el Formulario de Consentimiento del Paciente, previamente aprobado por la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles previa solicitud razonable al autor(es) correspondiente(s).

Referencias

1. D. Q. Huang, N. A. Terrault, F. Tacke, et al., "Global Epidemiology of Cirrhosis—Aetiology, Trends and Predictions," *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 20, no. 6 (2023): 388–398.
2. A. M. Moon, A. G. Singal, and E. B. Tapper, "Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18, no. 12 (2020): 2650–2666, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>.
3. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators, "The Global, Regional, and National Burden of Cirrhosis by Cause in 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017," *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 5, no. 3 (2020): 245–266, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8).
4. N. C. Flores-García, M. Dirac, H. Han, and D. Kershenobich-Stalnikowitz, "Burden of Disease due to Liver Cirrhosis in Mexico," *Gaceta Medica de Mexico* 159, no. 6 (2023): 494–501, <https://doi.org/10.24875/GMM.M24000827>.
5. D. Q. Huang, L. A. Wilson, C. Behling, et al., "Fibrosis Progression Rate in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among People With Diabetes Versus People Without Diabetes: A Multicenter Study," *Gastroenterology* 165, no. 2 (2023): 463–472.e5.
6. A. Torre, F. D. Martínez-Sánchez, S. M. Narvaez-Chávez, M. A. Herrera-Islas, C. A. Aguilar-Salinas, and J. Córdova-Gallardo, "Pirfenidone Use in Fibrotic Diseases: What Do We Know So Far?," *Immunology and Inflammation* 12, no. 7 (2024): 1335, <https://doi.org/10.1002/iid3.1335>.
7. J. Behr, S. D. Nathan, U. Costabel, et al., "Efficacy and Safety of Pirfenidone in Advanced Versus Non-Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Post-Hoc Analysis of Six Clinical Studies," *Advances in Therapy* 40, no. 9 (2023): 3937–3955, <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02565-3>.
8. A. Sandoval-Rodríguez, H. C. Monroy-Ramírez, A. Meza-Rios, et al., "Pirfenidone Is an Agonistic Ligand for PPAR α and Improves NASH by Activation of SIRT1/LKB1/pAMPK," *Hepatology Communications* 4 (2020): 434–449, <https://doi.org/10.1002/hepc.4.1474>.
9. J. L. Poo, A. Torre, J. R. Aguilar-Ramírez, et al., "Benefits of Prolonged-Release Pirfenidone Plus Standard of Care Treatment in Patients With Advanced Liver Fibrosis: PROMETEO Study," *Hepatology International* 14, no. 5 (2020): 817–827, <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10069-3>.
10. L. García, I. Hernández, A. Sandoval, et al., "Pirfenidone Effectively Reverses Experimental Liver Fibrosis," *Journal of Hepatology* 37, no. 6 (2002): 797–805.
11. R. Escutia-Gutiérrez, J. S. Rodríguez-Sanabria, C. A. Monraz-Méndez, et al., "Pirfenidone Modifies Hepatic miRNAs Expression in a Model of MAFLD/NASH," *Scientific Reports* 11, no. 1 (2021): 11709.
12. J. Gutiérrez-Cuevas, A. Sandoval-Rodríguez, H. C. Monroy-Ramírez, M. Del Vazquez- Mercado, A. Santos-García, and J. Armendáriz-Borunda, "Prolonged-Release Pirfenidone Prevents Obesity-Induced Cardiac Steatosis and Fibrosis in a Mouse NASH Model," *Cardiovascular Drugs and Therapy* 35, no. 5 (2021): 927–938, <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07014-9>.
13. J. Armendáriz-Borunda, M. C. Islas-Carbajal, E. Meza-García, et al., "A Pilot Study in Patients With Established Advanced Liver Fibrosis Using Pirfenidone," *Gut* 55, no. 11 (2006): 1663–1665.
14. L. Flores-Contreras, A. S. Sandoval-Rodríguez, M. G. Mená-Enriquez, et al., "Treatment With Pirfenidone for Two Years Decreases Fibrosis, Cytokine Levels and Enhances CB2 Gene Expression in Patients With Chronic Hepatitis C," *BMC Gastroenterology* 14 (2014): 131.
15. R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao, T. Reiberger, C. Ripoll, and Baveno VII Faculty, "Baveno VII - Renewing Consensus in Portal Hypertension," *Journal of Hepatology* 76, no. 4 (2022): 959–974, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>.
16. T. Poynard, R. Morra, P. Halfon, et al., "Meta-Analyses of FibroTest Diagnostic Value in Chronic Liver Disease," *BMC Gastroenterology* 7 (2007): 40, <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-40>.
17. B. K. Kim, D. Y. Kim, J. Y. Park, et al., "Validation of FIB-4 and Comparison With Other Simple Noninvasive Indices for Predicting Liver Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis B Virus-Infected Patients," *Liver International* 30, no. 4 (2010): 546–553, <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02192.x>.
18. L. Rinaldi, C. Giorgione, A. Mormone, et al., "Non-Invasive Measurement of Hepatic Fibrosis by Transient Elastography: A Narrative Review," *Viruses* 15, no. 8 (2023): 1730.
19. J. L. Poo, J. R. Aguilar, R. Bernal-Reyes, et al., "Prolonged Release Pirfenidone Pharmacokinetics Is Modified in Cirrhosis GENESIS Study," *Biomedicine & Pharmacotherapy* 168 (2023): 115712, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115712>.
20. A. Duarte-Rojo, K. Patel, and D. C. Rockey, "Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis and Portal Hypertension," *Current Opinion in Gastroenterology* 40, no. 3 (2024): 148–155, <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001019>.
21. R. Rabin and F. de Charro, "EQ-5D: A Measure of Health Status From the EuroQol Group," *Annals of Medicine* 33, no. 5 (2001): 337–343, <https://doi.org/10.3109/07853890109002087>.
22. E. D'Souza, "Modified Fatigue Impact Scale—5-Item Version (MFIS-5)," *Occupational Medicine (London)* 66, no. 3 (2016): 256–257, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv106>.
23. J. D. Dziura, L. A. Post, Q. Zhao, Z. Fu, and P. Peduzzi, "Strategies for Dealing With Missing Data in Clinical Trials: From Design to Analysis," *Yale Journal of Biology and Medicine* 86, no. 3 (2013): 343–358.
24. H. Kang, "Sample Size Determination and Power Analysis Using the G*Power Software," *Journal of Educational Evaluation and Health Professions* 18, no. 17 (2021): 17, <https://doi.org/10.3352/jeehp.2021.18.17>.
25. S. S. Levinson, "Accuracy of the Number Needed to Treat Compared With Diagnostic Testing: Brief Critical Review," *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 147, no. 6 (2023): 735–739.
26. J. J. Wattacheril, M. F. Abdelmalek, J. K. Lim, and A. J. Sanyal, "AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review," *Gastroenterology* 165, no. 4 (2023): 1080–1088.
27. Food and Drug Administration, "Esbriet (Pirfenidone) Capsules US Prescribing Information," <https://www.accessdata.fda.gov/>.

28. D. C. Rockey, M. Alsawas, A. Duarte-Rojo, et al., "Noninvasive Liver Disease Assessment to Identify Portal Hypertension: Systematic and Narrative Reviews Supporting the AASLD Practice Guideline," *Hepatology* 81, no. 3 (2024): 1086–1104, <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000841>.
29. U. Costabel, E. Bendstrup, V. Cottin, et al., "Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Expert Panel Discussion on the Management of Drug-Related Adverse Events," *Advances in Therapy* 31, no. 4 (2014): 375–391, <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0112-1> Epub 2014 Mar 18. Erratum in: *Adv Ther.* 2014 May;31(5):575–576. PMID: 24639005.
30. C. Wang, Y. He, W. Sun, C. Wu, Z. Li, and L. Sun, "Retrospective Analysis of Skin Photosensitivity Induced by Pirfenidone," *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 47, no. 2 (2022): 194–199, <https://doi.org/10.1111/jcpt.13542>.
31. M. Molina-Molina, J. G. Shull, V. Vicens-Zygmunt, et al., "Gastrointestinal Pirfenidone Adverse Events in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Depending on Diet: The MADIE Clinical Trial," *European Respiratory Journal* 62, no. 4 (2023): 2300262, <https://doi.org/10.1183/13993003.00262-2023>.
32. L. M. Barranco-Garduño, I. Buendía-Roldan, J. J. Rodriguez, et al., "Pharmacokinetic Evaluation of Two Pirfenidone Formulations in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis," *Helijon* 6, no. 10 (2020): e05279, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05279>.
33. S. Armani, A. Geier, T. Forst, U. Merle, D. H. Alpers, and M. W. Lunnon, "Effect of Changes in Metabolic Enzymes and Transporters on Drug Metabolism in the Context of Liver Disease: Impact on Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions," *British Journal of Clinical Pharmacology* 90, no. 4 (2024): 942–958, <https://doi.org/10.1111/bcp.15990>.
34. K. Korzekwa, "Enzyme Kinetics of Oxidative Metabolism-Cytochromes P450," *Methods in Molecular Biology* 2342 (2021): 237–256.
35. L. Yang, J. Wang, R. A. Cheke, and S. Tang, "A Universal Delayed Difference Model Fitting Dose-Response Curves," *Dose Response* 19, no. 4 (2021): 15593258211062785, <https://doi.org/10.1177/1559325821062785>.
36. P. Bedossa and F. Carrat, "Liver Biopsy: The Best, Not the Gold Standard," *Journal of Hepatology* 50, no. 1 (2009): 1–3, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.021>.
37. A. B. Chowdhury and K. J. Mehta, "Liver Biopsy for Assessment of Chronic Liver Diseases: A Synopsis," *Clinical and Experimental Medicine* 23, no. 2 (2023): 273–285, <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z>.
38. L. Castera and P. Bedossa, "How to Assess Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: Serum Markers or Transient Elastography vs. Liver Biopsy?," *Liver International* 31, no. Suppl 1 (2011): 13–17, <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02380.x>.
39. J. E. Shearer, R. Jones, R. Parker, J. Ferguson, and I. A. Rowe, "The Natural History of Advanced Chronic Liver Disease Defined by Transient Elastography," *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 21, no. 3 (2023): 694–703, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.03.015>.
40. F. E. Mózes, J. A. Lee, Y. Vali, et al., "Performance of Non-Invasive Tests and Histology for the Prediction of Clinical Outcomes in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis," *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 8, no. 8 (2023): 704–713.
41. C. M. Canivet, C. Costentin, K. M. Irvine, et al., "Validation of the New 2021 EASL Algorithm for the Noninvasive Diagnosis of Advanced Fibrosis in NAFLD," *Hepatology* 77 (2023): 920–930.
42. G. Semmler, Z. Yang, L. Fritz, et al., "Dynamics in Liver Stiffness Measurements Predict Outcomes in Advanced Chronic Liver Disease," *Gastroenterology* 165, no. 4 (2023): 1041–1052, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.06.030>.
43. M. E. Rinella, J. F. Dufour, Q. M. Anstee, et al., "Non-Invasive Evaluation of Response to Obeticholic Acid in Patients With NASH: Results From the REGENERATE Study," *Journal of Hepatology* 76, no. 3 (2022): 536–548.
44. Q. M. Anstee, B. A. Neuschwander-Tetri, V. Wai-Sun Wong, et al., "Cenicriviroc Lacked Efficacy to Treat Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: AURORA Phase III Randomized Study," *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 22, no. 1 (2024): 124–134.e1, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.003>.
45. S. A. Harrison, P. Bedossa, C. D. Guy, et al., "A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH With Liver Fibrosis," *New England Journal of Medicine* 390, no. 6 (2024): 497–509.
46. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), and European Association for the Study of Obesity (EASO), "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction- Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)," *Journal of Hepatology* 81, no. 3 (2024): 492–542.
47. N. Méndez-Sánchez, F. Zamarripa-Dorsey, A. Panduro, et al., "Current Trends of Liver Cirrhosis in Mexico: Similitudes and Differences With Other World Regions," *World Journal of Clinical Cases* 6, no. 15 (2018): 922–930.
48. S. L. Friedman and M. Pinzani, "Hepatic Fibrosis 2022: Unmet Needs and a Blueprint for the Future," *Hepatology* 75, no. 2 (2022): 473–488, <https://doi.org/10.1002/hep.32285>.
49. J. S. Rodriguez-Sanabria, R. Rosas-Campos, Á. Vázquez-Esqueda, et al., "H3K9me3 Demethylation by JMJD2B Is Regulated by Pirfenidone Resulting in Improved NASH," *Scientific Reports* 14, no. 1 (2024): 24714.
50. H. O. Miranda-Roblero, L. F. Saavedra-Salazar, M. Galicia-Moreno, et al., "Pirfenidone Reverts Global DNA Hypomethylation, Promoting DNMT1/UHRF/PCNA Coupling Complex in Experimental Hepatocarcinoma," *Cells* 13, no. 12 (2024): 1013.



Información complementaria

Puede encontrar información complementaria adicional en línea en la sección Información complementaria.