



# CASOS CLÍNICOS

## FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA, TRATAMIENTO CON PIRFENIDONA

Luis Alejandro Murillo Navarro\*, Jeannett Mamani Tarquii\*\*.

RECIBIDO: 21/01/2016

ACEPTADO: 18/05/2016

### RESUMEN

La fibrosis pulmonar idiopática es el tipo más frecuente de neumonía intersticial se caracteriza por un proceso de cicatrización anormal, con exceso de tejido fibroso. Es una patología crónica, progresiva, limitada a los pulmones de etiología desconocida que afecta a adultos mayores de 50 años con un deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso con un pronóstico fatal en un periodo relativamente corto. Se ha publicado un nuevo documento de consenso de la ATS/ERS/JRS/ALAT, sobre el diagnóstico y tratamiento de esta patología y se ha recomendado como tratamiento un fármaco nuevo que ha generado grandes expectativas, la pirfenidona, el cual posee propiedades antiinflamatorias y antifibróticas con resultados prometedores. Presentamos el caso clínico, de una paciente de 60 años de edad que ingresa al Hospital Seguro Social Universitario con un cuadro respiratorio insidioso; durante su internación fue diagnosticada de fibrosis pulmonar idiopática con criterios clínicos, imagenológicos e histológico. Se inició tratamiento con Pirfenidona según la recomendación del consenso; la evolución y seguimiento al quinto mes de tratamiento fue favorable.

**Palabras claves:** Fibrosis pulmonar idiopática, pirfenidona.

### ABSTRACT

*Idiopathic pulmonary fibrosis is the most frequent type of interstitial pneumonia. It is characterized by an abnormal healing process, with excess fibrous tissue. It is a chronic, progressive illness, limited to the lungs with unknown etiology; it affects adults over 50 years old, with a progressive deterioration of lung function and gas exchange and a fatal outcome in a relatively short period. It has been published a new consensus document of the ATS / ERS / JRS / ALAT, about the diagnostic and treatment of these disease, and it is been suggested as a treatment a new drug that has generated great expectations, pirfenidone. It has anti-inflammatory and anti-fibrotic properties with promising results. we report the case of a patient of 60 years of age admitted to university hospital social security with an insidious respiratory symptoms, during her hospitalization she was diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis with clinical imaging and histopathological criteria. Treatment with Pirfenidone was initiated as recommended by consensus; monitoring the evolution and the fifth month of treatment was favorable.*

**Key words:** pulmonary fibrosis, pirfenidona.

\* Médico Neumólogo, Neumólogo de planta Seguro Social Universitario La Paz.

\*\* Médico Residente de Medicina Interna, Seguro Social Universitario La Paz. Servicio de Neumología, Hospital Seguro Social Universitario, La Paz, Bolivia.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se encuentra dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas, es la forma más común y la que tiene un peor pronóstico a corto plazo, con 2 a 3 años de sobrevida. Tiene un patrón radiológico e histopatológico de neumonía intersticial usual.

Su etiología es al momento desconocida, la teoría más aceptada es la producida por determinados estímulos externos no bien establecidos (polución, cigarrillo, exposición laboral polvo respirable y químicos, etc.) que producen daño o lesión en los alveolos y por una predisposición genética como respuesta se produce una reparación anómala con tejido de cicatrización, sin función respiratoria, provocando disnea.

## EPIDEMIOLOGIA

En EUA 14 a 27.9 casos por cada 100.000 habitantes. En Europa, varía de 1.25 a 23.4 casos por cada 100.000 habitantes. En Japón, 2.95 casos por cada 100.000 habitantes

En nuestro país lamentablemente no se han realizado estudios epidemiológicos.

## DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la FPI es de comienzo insidioso, caracterizado por disnea progresiva, acompañada de Tos no productiva. Se auscultan estertores crepitantes en el 90% de los pacientes, además de signos de cor-pulmonar (presión de arterial pulmonar media >25mmHg.) y se observa acropaquias en el 50% de los casos. Se deben solicitar estudios serológicos de autoinmunidad para descartar los anticuerpos antinucleares o factor reumatoide, además de lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial por broncoscopia, de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con otras entidades, como la neumonía por hipersensibilidad crónica o la neumonía intersticial no específica.

La biopsia pulmonar por toracotomía mínima tiene mejor rendimiento, pero

es de difícil acceso en nuestro medio.

El consenso oficial \*ATS/ERS/JRS/ALAT 2012 establece a la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) como procedimiento de diagnóstico de certeza, se basa en la identificación de los 4 hallazgos típicos de Neumonía Intersticial Usual (NIU):

- a) La afectación pulmonar debe tener un predominio basal y una localización subpleural.
- b) Presencia de reticulación evidente.
- c) Existencia de panalización con o sin bronquiectasias de tracción.
- d) Presencia de aspecto de vidrio deslustrado debe ser mínima o inexistente.

La panalización formada por grupos de quistes con paredes finas con una localización subpleural y un diámetro entre 3 y 10 mm es un hallazgo imprescindible para diagnóstico certero. Cuando no hay panalización visible el diagnóstico definitivo será mediante biopsia.

La TCAR permite además valorar la presencia de comorbilidades asociadas como enfisema, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón que puede condicionar un peor pronóstico en el curso clínico de la enfermedad.

El patrón histológico de NIU viene definido por el cumplimiento de 4 criterios:

- a) evidencia de fibrosis marcada o distorsión de la arquitectura pulmonar, asociada o no a panalización y con un predominio subpleural y paraseptal.
- b) Presencia de lesiones parcheadas en las que se combinan áreas fibróticas con zonas de pulmón sano.
- c) Presencia de focos fibroblásticos en áreas de interface de fibrosis con parénquima sano.
- d) Ausencia de hallazgos histopatológicos inconsistentes.

Este consenso recomienda que el

diagnóstico se base en la asociación de criterios clínico, el imagenológico y el anatomopatológico.

## TRATAMIENTO

Se ha elaborado nuevas normativas en diversos países europeos con el objetivo de poner al día el tratamiento de la FPI.

Desde la publicación de los resultados de los estudios CAPACITY 1 y 2, que demostró el efecto beneficioso de la pirfenidona, se ha recomendado que este fármaco sea considerado como tratamiento de elección en la FPI leve y moderada.

El 16 octubre de 2014 la FDA autorizo la administración de la pirfenidona para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática en EEUU. Su autorización parte de datos de estudios como ASCEND y los estudios CAPACITY 1 Y 2.

## Mecanismo de acción.

La pirfenidona es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. La Pirfenidona reduce la proliferación de fibroblastos y la biosíntesis aumentada de colágeno, la acumulación de matriz extracelular estimulada por el factor TGF-  $\beta$ , y la producción de citoquinas profibróticas y factores de crecimiento (TGF-  $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-1)

## Indicaciones

Está indicado en adultos con FPI leve y moderada; una vez iniciado el tratamiento debe ser supervisado. Se aumenta la dosis gradualmente hasta alcanzar la dosis terapéutica recomendada, de tres cápsulas de 267 mg, tres veces al día con alimentos.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

## Efectos adversos secundarios.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor urente en epigástrico, si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis o se interrumpe el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por foto

sensibilidad, la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol soluciona este problema en gran medida.

Función hepática, en el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino o aspartato amino transferasas, con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, antecedentes de angioedema con pirfenidona.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

## Seguimiento

Se debe realizar con, exploración funcional respiratoria, la espirometría forzada, volúmenes pulmonares, capacidad de transferencia pulmonar de monóxido de carbono, gasometría arterial, oximetría de pulso, prueba de la marcha de los 6 min. TCAR y ecocardiograma.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 60 años de edad, sexo femenino, ocupación docente universitaria.

Antecedentes Personales Patológicos: No refiere.

Cuadro clínico: refiere cuadro clínico progresivo de disnea de medianos a pequeños esfuerzos acompañado con accesos tos no productiva, además de dolor en hemitorax derecho de moderada intensidad, no irradiado, alzas térmicas no cuantificadas, astenia, hiporexia y cefalea en región occipital tipo opresivo, Exploración física: Tórax. Inspección: movimientos respiratorios incrementados en frecuencia, palpación: vibraciones vocales aumentadas,

Auscultación: roncus y crepitos en región sub escapular bilateral. El resto de la exploración física no mostró alteraciones.

SV: PA: 130/80 mmHg FC: 101 lpm FR: 28 cpm SatO<sub>2</sub>: 80% T: 36.6 C°

Hemograma: Hto: 47 %, Hb: 16 gr%,

Gb: 7.500 xmm<sup>3</sup>, segmentados 70 %.

Química sanguínea: glicemia 92 mg/dl, PCR: 12 mg/dl EGO: en parámetros normales. Dimero D: 797 ng/dl

Cultivo de secreción faríngea: tinción Gram: cocos gran positivo. Estreptococo Viridans, cultivo micológico negativo.

Los anticuerpos antinucleares (ANA Sustratos celulares (HEP2) 1/40. ENA negativo (-) ANTI CCP 3/3 U/ml.

Anticuerpos anti- dsDNA IgG e IgM: 25.2 UI/ml negativos (-).

Perfil para detección de anticuerpos intracelulares nucleares IgM, IgG, IgA y ENA negativos (-), Anticuerpos antinucleares: 1/160 reactivo

Hemograma de control. Hto: 40 % Hb: 13 gr% GB: 9.000 xmm<sup>3</sup> Seg. 64 %

Baciloscopia seriada: negativa.

Cultivo de esputo: estreptococo grupo viridans, masivo desarrollo de candida Sp.

Estudios imagenológicos.

Radiografía de tórax Figura N° 1 Patrón intersticial bilateral y difuso con predominio derecho en región sub escapular.

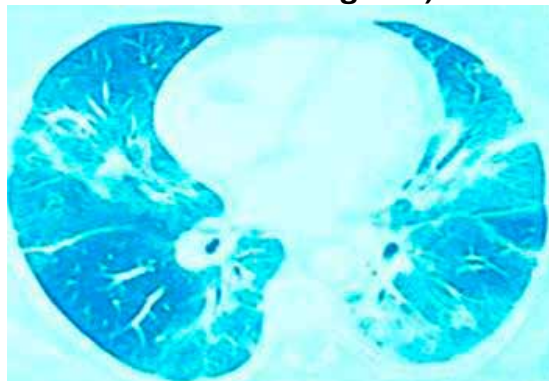
**Figura N° 1**

**Rx. PA tórax (radiografía simple de tórax de ingreso)**



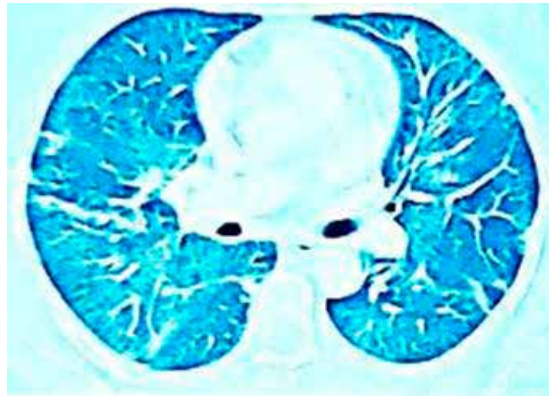
Tomografía simple de tórax Figura N° 2 Proceso parénquima inflamatorio intersticial basal bilateral, fibrosis bilateral predominio derecho.

**Figura N° 2**  
**TACAR de torax (tomografía simple de tórax de ingreso)**



La TAC de tórax de control Figura N° 3 reporta engrosamiento intersticial bilateral difuso que afecta predominantemente segmentos posteriores de ambos lóbulos inferiores con presencia de sectores de dilataciones bronquiales (bronquiectasia por tracción) con trazos y bandas densas de aspecto fibrocatrinal en ápice pulmonar derecho.

**Figura N° 3**  
**TACAR de tórax control.**



La broncoscopia bajo sedación: reporte laríngeo, tráquea, carina y árboles bronquiales sin alteraciones. Citología de lavado broncoalveolar reportó: proceso inflamatorio crónico moderado. Biopsiatrans-bronquial: anatomía patológica reporta fragmento de pulmón con fibrosis idiopática, citología de lavado broncoalveolar con proceso inflamatorio crónico moderado.

Espirometría: restricción grave

Ecocardiograma: PSVD estimada 59 mmHg. Crecimiento ventricular

derecho, leve insuficiencia tricúspidea, con PSVD elevado.

Se diagnostica fibrosis pulmonar idiopática por todos los estudios realizados tomando en cuenta los criterios del ALAT. Se inicia tratamiento con pirfenidona a dosis progresiva hasta llegar a 3 cápsulas de 267 mg, VO. C/8hrs, además de oxígeno domiciliario

16 hrs. Día, durante la noche permanente e intermitente durante el día.

Presento algunos efectos secundarios menores, entre ellos náuseas que no llegan al vómito y dolor urente epigástrico, que se controlaron con metoclopramida y ranitidina 1 comp/día también hipersensibilidad a la luz que se controló con protector solar factor 50.

**Cuadro N° 1**  
**Seguimiento durante los últimos 5 meses**

	INICIO	3er mes	4to mes	5to mes
FVC	39%	39%	41%	42%
Interpretación	Restricción Grave	Restricción Grave	Restricción moderada	Restricción moderada
SAT02	83 %	83%	84 %	86%

Se realizó control de la evolución con tratamiento a base de pifenidona desde su inicio tomando en cuenta tres factores.

Durante los últimos 5 meses la paciente refiere mejoría clínica, disminución de la disnea de reposo a disnea de medianos a grandes esfuerzos.

### CONCLUSIÓN

El tratamiento con Pirfenidona es nuevo en nuestro medio y los resultados obtenidos con su aplicación son prometedores, a pesar de su costo elevado los beneficios para el paciente

son importantes, se debe realizar sin embargo estudios más amplios para evaluar posibles efectos secundarios que se presenten con el tratamiento a largo plazo.

### RECOMENDACIONES:

El uso de pirfenidona para tratamiento en pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática debe ser tomado en cuenta para mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

### CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

### REFERENCIAS

1. Xaubet, J. Ancochea E. Bollo, normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, normativa SEPAR servicio de neumología hospital universitario la princesa Madrid España. Arch. bronconeumol. 2013: 343-353.
2. S. Moisés, B. Roldán, C. Vargas Domínguez. Recomendaciones Parar El Diagnóstico Y Tratamiento De La Fibrosis Pulmonar Idiopática Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer" Buenos Aires, Argentina. Instituto Nacional del Tórax Santiago de Chile. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" México D.F. Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social Panamá, Panamá. Hospital Maciel Montevideo, Uruguay. Asociación latino americana del tórax.
3. Á. Undurraga Fibrosis Pulmonar Idiopática Idiopathic Pulmonary Fibrosis Centro de Enfermedades Respiratorias Adulto. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes. Profesor Adjunto. Universidad de Chile. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26 292-301]



4. *E. Cano-Jiménez Actualización En Fibrosis Pulmonar Idiopática Tratamiento Con Pirfenidona Servicio de Neumología, Hospital Clínico, Barcelona, España Arch Bronconeumol. 2012;48(Supl 2):16-18.*
5. *A. Vega, V. Ruiz Avances recientes en el Conocimiento Fisiopatológico De La Fibrosis Pulmonar Idiopática Departamento de Investigación en Fibrosis Pulmonar, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Revisado instituto volumen 22 - número 3 julio-septiembre 2012.*
6. *O. Acosta, Marcadores Séricos En La Fibrosis Pulmonar Idiopática. Implicación pronóstica Servicio de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España. Vol 42. Núm 8. Agosto 2006*
7. *Montero-Martínez Nuevos tratamientos en la fibrosis pulmonar idiopática Servicio de Neumología. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España org el 20/05/2014*
8. *M. Selman, M. Mejía. A. Fibrosis pulmonar idiopática Pardo Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México 2014.*
9. *M. Molina, G. Mora Guía para Pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática respira fundación española Barcelona SEPAR 2012.*