

<sup>1</sup>Sección Inmunología, VIH y Alergias, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Sección de Neumología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Residente programa formación de especialistas en Inmunología Clínica, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 29 de marzo de 2021, aceptado el 25 de noviembre de 2021.

Correspondencia a: Dra. Carla Bastías. cbastias@hcuch.cl

## Desensibilización a pirfenidona. Caso clínico

CARLA BASTÍAS O.<sup>1</sup>, FELIPE REYES C.<sup>2</sup>,  
KARLA RODRIGUEZ M.<sup>3</sup>, ILENNEE DÍAZ B.<sup>3</sup>

### Desensitization to pirfenidone. Report of one case

*We report a 68-year-old woman with a history of idiopathic pulmonary fibrosis, who had immediate skin reactions associated with the use of pirfenidone in two opportunities. In the evaluation by immunology, an allergy to pirfenidone was diagnosed. Given the urgent need for the drug, a desensitization procedure was started. The dose of the medication was increased progressively, previous premedication with cetirizine, ranitidine and montelukast. After this procedure the patient was able to tolerate the treatment with pirfenidone without cutaneous reactions.*

(Rev Med Chile 2021; 149: 1512-1515)

**Key words:** Drug Hypersensitivity; Exanthema; Pulmonary Fibrosis.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica que finalmente conduce a la muerte. Las opciones terapéuticas que detienen su progresión son hasta ahora limitadas.

Entre las opciones terapéuticas, la pirfenidona ralentiza la disminución de la capacidad vital forzada y reduce la progresión de la enfermedad en 30%<sup>1-3</sup>. Sin embargo, en su perfil de seguridad se describen diversas reacciones adversas como; gastrointestinales, fatiga y exantemas cutáneos. Afectan hasta 85% de los pacientes, son generalmente leves y manejables con reducción de dosis temporal, agentes procinéticos o lubricación cutánea, sin embargo, hasta 20% abandona terapia debido a estos efectos secundarios<sup>4</sup>.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen según OMS como cualquier efecto perjudicial y no intencionado, producido por un fármaco, que ocurre a las dosis usuales utilizadas. La clasificación más utilizada es la de Rawlins y Thompson<sup>5,6</sup>:

- Tipo A: reacciones dosis dependientes, predecibles, relacionadas con la vida media del fármaco. Constituyen el 80-90% de las RAM. En el caso de la pirfenidona corresponde por ejemplo a los síntomas gastrointestinales.

- Tipo B: habitualmente no dependen de la dosis del fármaco y la mayoría son impredecibles. En la actualidad se prefiere el término hipersensibilidad para este tipo ya que puede ser alérgica, cuando se demuestra mecanismo inmunológico y no alérgica, ejemplo, alteraciones metabólicas o enzimáticas.

Existen otras clasificaciones complementarias. Una de ellas, es el tiempo de latencia contacto-reacción, definiéndose arbitrariamente como inmediatas las que ocurren antes de una hora de la exposición y retardadas las que ocurren posterior a una hora del contacto. Las de tipo inmediata se asocian a un mecanismo alérgico IgE mediado y se manifiestan como urticaria y/o angioedema, o en formas más severas como anafilaxia. Las de tipo retardado, se asocian a mecanismos de hipersensibilidad celular mediados principalmente por linfocitos T y clínicamente se manifiestan como exantemas maculopapulares en los casos leves hasta casos severos con exantemas multiformes, bulosos y compromiso sistémico.

En términos generales la hipersensibilidad alérgica a fármacos consta de 2 fases, una de sensibilización subclínica y otra efectora con manifiesta-

ciones clínicas. En la sensibilización el fármaco es reconocido por el sistema inmune. La fase efectora ocurre tras la reexposición del paciente al fármaco sensibilizante, a través de diversos mecanismos como las reacciones IgE mediadas, IgG mediadas, por inmunocomplejos, macrófagos, eosinófilos, linfocitos T citotóxicos o neutrófilos, además de mezcla de mecanismos patogénicos<sup>7</sup>.

En la literatura se describe un amplio rango de reacciones adversas cutáneas por el uso de pirfenidona, tales como exantemas maculopapulares, toxicodermias<sup>8</sup>, y lupus inducido por drogas<sup>9</sup>, siendo lo más frecuentemente reportado las reacciones de fotosensibilidad, tanto fototóxicas como fotoalérgicas<sup>10</sup>.

Una serie de casos de reacciones cutáneas mostró que la media de tiempo de aparición entre el inicio del fármaco y la reacción cutánea fue 5,5 meses<sup>11</sup>.

Es difícil diferenciar las distintas reacciones cutáneas por lo que la historia clínica y exámen físico son esenciales para el diagnóstico, las pruebas cutáneas son particularmente útiles para confirmar reacciones fotoalérgicas, sin embargo la sensibilidad es baja en otros mecanismos de hipersensibilidad. Establecer el diagnóstico es de suma importancia ya que en los casos de alergia IgE mediada se puede plantear el procedimiento de desensibilización a fármacos, que consiste en la inducción temporal de tolerancia al compuesto responsable de una reacción de hipersensibilidad a fármacos<sup>6</sup>.

La desensibilización a drogas tiene por objetivo reintroducir de forma controlada una droga potencialmente peligrosa en un paciente sensibilizado con el fin de aumentar su expectativa o calidad de vida. Corresponde a la principal herramienta terapéutica en pacientes con alergia a fármacos IgE mediadas, en los cuales no existen alternativas terapéuticas o el uso del fármaco en cuestión provee el mayor potencial terapéutico por sobre las posibles opciones.

Por primera vez describimos un caso de hipersensibilidad inmediata a pirfenidona que fue tratado exitosamente con un protocolo de desensibilización.

### Descripción del caso

Paciente sexo femenino de 68 años con diagnóstico clínico en imagenológico de FPI, sin otros

antecedentes mórbidos. Al diagnóstico se indica tratamiento con pirfenidona en dosis crecientes hasta los 2.400 mg por día dividido en 3 tomas.

Tras 45 días de uso aproximadamente la paciente comienza con prurito de inicio insidioso en extremidades superiores, tórax y rostro asociado a eritema, sin compromiso de otros sistemas como disnea, cefalea, dolor abdominal o fiebre. El eritema desaparece 48 h post suspensión del fármaco. En control por médico broncopulmonar, se evalúa a paciente y se considera una reacción de fotosensibilidad por lo que suspende tratamiento durante periodo estival y se reinicia en periodo invernal, en esta ocasión 30 min después de la ingesta de la primera dosis se produce eritema pruriginoso en rostro, tórax y extremidades superiores, sin mediar exposición solar. Los síntomas desaparecieron en menos de 24 h tras suspender el fármaco y sin dejar lesiones residuales.

Tras evaluación inmunológica se diagnostica clínicamente una reacción de hipersensibilidad inmediata a pirfenidona y se decide realizar protocolo de desensibilización. Dado que no existe reporte en literatura, se solicita colaboración a Dra. Mariana Castells del "Brigham and Women's Hospital" de la ciudad de Boston con gran experiencia en esta materia.

El objetivo fue alcanzar la dosis de 2.400 mg por día dividido en 3 dosis de 800 mg, debido a que la presentación del fármaco es de comprimidos de 200 mg y el aumento de dosis normalmente es progresivo por los síntomas gastrointestinales.

El protocolo consistió en 5 sesiones presenciales de aumento de dosis de pirfenidona más 5 controles clínicos.

En cada sesión se premedicó a la paciente con cetirizina 10 mg, ranitidina 300 mg y montelukast 10 mg, todo vía oral. Los intervalos entre un paso y otro se definieron de 30 min.

Posterior a cada sesión de aumento se mantuvo la dosis total acumulada alcanzada hasta la siguiente sesión, se planificó originalmente que las 3 primeras sesiones se hicieran cada 7 días y las 2 últimas cada 4 semanas.

Durante todo el proceso solo presentó en 3 ocasiones reacciones de eritema y prurito localizado que cedieron con antihistamínicos.

El protocolo se detalla en la Tabla 1.

En los controles posteriores la paciente permanece con buena tolerancia al tratamiento, sin reacciones cutáneas, solo presenta diarrea leve

**Tabla 1. Protocolo de desensibilización a pirfenidona**

<b>Día 0: 1ª sesión de aumento de dosis</b>		
Paso	Dosis administrada individual	Dosis total acumulada en el día
1	20 mg	20 mg
2	40 mg	60 mg
3	80 mg	140 mg
4	60 mg	200 mg
<b>Día 7: 2ª sesión de aumento de dosis</b>		
Paso	Dosis administrada individual	Dosis total acumulada en el día
1	200 mg	200 mg
2	20 mg	220 mg
3	40 mg	260 mg
4	80 mg	340 mg
5	60 mg	400 mg
<b>Día 14: 3ª sesión de aumento de dosis</b>		
Paso	Dosis administrada individual	Dosis total acumulada en el día
1	400 mg	400 mg
2	20 mg	420 mg
3	40 mg	460 mg
4	80 mg	540 mg
5	160 mg	700 mg
6	100 mg	800 mg
<b>Día 42: 4ª sesión de aumento de dosis</b>		
Paso	Dosis administrada individual	Dosis total acumulada en el día
1	800 mg	800 mg
2	400 mg	1.200 mg
3	400 mg cada 6 h en su domicilio	1.600 mg
<b>Día 66: 5ª sesión de aumento de dosis</b>		
Paso	Dosis administrada individual	Dosis total acumulada en el día
1	400 mg	400 mg
2	800 mg	1.200 mg
3	400 mg	1.600 mg
4	200 mg	1.800 mg
5	200 mg	2.000 mg
6	800 mg cada 8 hrs en su domicilio	2.400 mg

de predominio matutino que cede con el uso de loperamida.

Para la publicación de este caso, paciente entrega su autorización firmada mediante consentimiento informado según protocolos vigentes del comité de ética local.

## Discusión

Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un gran grupo de manifestaciones con distintos mecanismos fisiopatológicos, es de importancia distinguir signos de alarma de reacciones severas con potencial riesgo vital frente a la reexposición del fármaco como: fiebre, dolor cutáneo, malestar general, edema facial, vesículas o costras, alteración hemograma, alteraciones hepáticas y/o de función renal.

Las reacciones sin signos de alarma y principalmente en las que se sospecha mecanismos inmunológicos IgE mediados subyacentes son susceptibles de ser sometidos a desensibilización, esto es importante cuando el paciente no tiene opciones terapéuticas o el fármaco es el más efectivo para su diagnóstico<sup>12</sup>.

Para caracterizar el tipo de reacción y el tratamiento óptimo es necesario la evaluación por especialista en inmunología con experiencia en reacciones adversas a medicamentos. El estudio alergológico puede incluir pruebas cutáneas como prick test, intradermoreacciones (solo en fármacos con presentación parenteral), test de parches y estudio con IgE específica disponible para algunos fármacos. El gold estándar en diagnóstico de alergia a fármacos es el test de provocación.

La paciente presentó una reacción cutánea caracterizada por eritema y prurito sin características de las reacciones de fotosensibilidad y sin signos de alarma.

El sello clave que nos permitió diagnosticar un reacción de hipersensibilidad de tipo inmediata fue que ante la reexposición al fármaco se desarrolla el mismo prurito y eritema con similar distribución al primer episodio pero en menos tiempo. Para la pirfenidona no existe prick test con concentraciones estandarizadas ni IgE específicas disponibles comercialmente por lo que el diagnóstico se basó en la historia clínica y debido al cuadro altamente compatible con una reacción alérgica a fármacos y considerando alto riesgo de

la paciente dado patología pulmonar de base no se realizó test de provocación oral.

Ante la imposibilidad de usar una alternativa terapéutica se decide realizar una desensibilización.

En general los procedimientos de desensibilización se pueden realizar en pocos días, considerando aspectos tales como vida media del fármaco, posología habitual, necesidad de efecto terapéutico, tolerancia del paciente. Sin embargo en este caso particular, debido a que la tolerancia gastrointestinal de este fármaco indica que se debe iniciar de forma progresiva y que la dosis a alcanzar es alta (equivalente a 12 comprimidos) se planifica en varias sesiones que se completan en poco más de 2 meses.

## Conclusión

Se describe por primera vez una reacción de hipersensibilidad inmediata a pirfenidona junto a un proceso de desensibilización exitoso. Esto permite realzar la importancia de la evaluación de las reacciones cutáneas adversas a fármacos por profesionales médicos altamente entrenados en inmunología, así como la capacidad de trabajo interdisciplinario y colaborativo entre diversos especialistas incluyendo la colaboración internacional, tan exitosa en este caso.

El resultado exitoso permite proponer a la desensibilización como opción terapéutica en casos de reacción de tipo inmediata a pirfenidona.

## Referencias

1. Kreuter M. Pirfenidone : an update on clinical trial data and insights from everyday practice. *Eur Respir Rev.* 2014; (131) :111-7.
2. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014; 370 (22): 2083-92. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
3. Spagnolo P, C DG, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Eh W, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (9).
4. Oltmanns U. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Real-Life Experience from a German Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Diseases. *Respiration.* 2014; 88 (3): 199-207.
5. Rawlins M TW. Mechanism of adverse drug reactions. .1991:18-45. Oxford Univ Press. 1991; 18-45.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69: 420-37.
7. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2018; 1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0202-2>.
8. Suda K, Kamiya K, Chiang B, Okada H, Mato N MT. A rare case of drug-induced hypersensitivity syndrome by pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Allergol Int* [Internet]. 2018; 67 (3): 425-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.02.010>.
9. Kelly A, De la Harpe P, D'Arcy C LA. Drug-induced lupus erythematosus secondary to pirfenidone. *Br J Dermatol.* 2018; 178: 1437-8.
10. Brockow K, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Spiewak R, Torres M. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74(1):14-27.
11. Droitcourt C, Adamski H, Polat A, Polard E, Kerjouan MAB. Pirfenidone photosensitization in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Br J Dermatol.* 2017; 178: 2017-8.
12. De las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (6).