

TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA. NUESTRA EXPERIENCIA EN LA VIDA REAL

F. Díaz Chantar¹, J. Martín Juan¹, L. Gómez Izquierdo², S. Navarro Herrero³, M.P. Serrano Gotarredona³, J.A. Rodríguez Portal^{1,4}.

¹Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Servicio de Neumología HHUU Virgen del Rocío. Sevilla. ²Unidad de Gestión de Anatomía Patológica. HHUU Virgen del Rocío. Sevilla. ³Unidad de Gestión de Radiología. HHUU Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴CIBERES, Instituto Carlos III

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más común de las neumonías intersticiales idiopáticas. Es una neumonía fibrosante, crónica y progresiva, limitada al pulmón, de causa desconocida, con mal pronóstico y, hasta el momento, sin tratamiento curativo. Se caracteriza por un patrón radiológico e histológico de Neumonía Intersticial Usual (NIU). Afecta sobre todo a adultos mayores de 50 años. Su evolución es impredecible en el momento del diagnóstico, condicionando una disminución progresiva de la función pulmonar.

Actualmente, existen tratamientos antifibróticos que han demostrado eficacia en frenar la progresión de la enfermedad y, por tanto, mejorando el pronóstico¹. Existe poca información con respecto al uso de estos tratamientos en la vida real, fuera del ámbito de los ensayos clínicos.

Presentamos los resultados del seguimiento de 27 pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática, según los criterios de la ATS/ERS 2011², 8 de ellos en tratamiento con pirfenidona y 19 en tratamiento con nintedanib. Ambos tratamientos han sido bien tolerados, siendo sus efectos adversos más comunes los síntomas digestivos y la fotosensibilidad, de carácter leve.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática, pirfenidona, nintedanib, antifibróticos.

ANTI-FIBROTIC TREATMENT IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS; OUR REAL-LIFE EXPERIENCE

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of idiopathic interstitial pneumonias. It is a fibrosing, chronic and progressive pneumonia, limited to the lung, cause unknown, with malicious prognosis, without curative treatment in this moment. Is characterized for a radiological and histological pattern of Usual Interstitial Pneumonia (UIP).

Especially affect over 50 years old. Its evolution is unpredictable at the time of diagnosis conditioning a progressive decrease in lung function.

Currently, there are antifibrotic treatments that have proven effective in Progression of the disease and, therefore, improving the prognosis Regarding the use of these treatments in real life, outside the clinical trials.

Objective: We present the results of the follow-up of 27 patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis, according to ATS / ERS 2011 criteria, 8 of them being treated with pirfenidone and 19 on treatment with nintedanib. Both treatments have been well tolerated, its adverse events have been digestive symptoms and photosensitivity.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, pirfenidone, nintedanib, antifibrotics

Recibido: 21 de junio de 2016. Aceptado: 12 de febrero de 2017.

Fátima Díaz Chantar
fdchantar@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más común de las neumonías intersticiales idiopáticas. Es una neumonía fibrosante, de evolución progresiva y crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, con mal pronóstico y, hasta el momento, sin tratamiento curativo. Su supervivencia media se estima de 3 a 5 años desde el inicio de los síntomas³.

Actualmente, existen nuevos tratamientos antifibróticos que pueden enlentecer la progresión de la enfermedad. Tanto pirfenidona como nintedanib han demostrado su eficacia en la disminución del ritmo de deterioro de la función pulmonar, medida en términos de capacidad vital forzada (FVC); logran disminuir la progresión de la enfermedad y, en el caso de la pirfenidona, hay datos que demuestran mejoría en la supervivencia⁴. En general, son tratamientos con buena tolerancia, según los datos obtenidos de los ensayos clínicos, con pocos efectos secundarios y, además, fácilmente controlables. Por el momento, existe poca información sobre la respuesta a estos tratamientos fuera de los ensayos clínicos.

Ambos tratamientos están aprobados para la FPI leve-moderada cuando la FVC es mayor del 50%⁵.

OBJETIVO

Nuestro objetivo ha sido analizar de manera descriptiva y retrospectiva las características clínicas, funcionales, la respuesta al tratamiento antifibrótico y la tolerancia en la vida real, en una cohorte de pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática a los que se les ha prescrito un tratamiento con fármacos antifibróticos.

METODOLOGÍA

Hemos llevado a cabo un estudio observacional, descriptivo, de una cohorte retrospectiva compuesta por 27 pacientes diagnosticados de FPI, según los criterios de la ATS/ERS de 2011², incluidos desde octubre de 2014 hasta noviembre de 2015. El tratamiento administrado ha sido pirfenidona (Esbriet[®]) a 8 de los 27 pacientes de dicha cohorte, en comprimidos de 267 mg, iniciando el tratamiento con 3 comprimidos al día (1 comprimido cada 8 horas) aumentando la dosis semanalmente, según tolerancia, hasta alcanzar la dosis habitual de 9 comprimidos al día (3 comprimidos cada 8 horas, correspondiendo a una dosis total de 2.403 mg) y nintedanib (Ofev[®]) a dosis de 150 mg cada 12 horas,

a los 19 pacientes restantes.

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, datos antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal); pruebas de función pulmonar al inicio y al final del periodo de seguimiento (FVC, difusión, distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos); hábito tabáquico (paquetes/año -IPA-); método diagnóstico (tomografía computarizada de alta resolución -TCAR-, biopsia pulmonar, sesión multidisciplinar); tipo de antifibrótico instaurado; duración del tratamiento; efectos secundarios y evolución clínica.

Para el análisis estadístico se ha empleado el test de Chi-cuadrado para variables cualitativas y la t-Student para las variables cuantitativas, tomando un valor de 0,05 como significación estadística. Los datos han sido analizados con el paquete SSPS 13.

RESULTADOS

Hemos analizado los datos de 27 pacientes (tabla 1), de los cuales 19 recibieron tratamiento con nintedanib, con una dosis media de 300 mg durante una media de $6,3 \pm 3,9$ meses (rango 1 - 12 meses) y 8 con pirfenidona, con una dosis media de 2.403 mg durante una media de $10 \pm 3,9$ meses (rango 3 - 14 meses).

La edad media de los pacientes fue de 70 ± 10 (rango 53 - 81 años) para pirfenidona y de $68 \pm 2,1$ (rango 54 - 79 años) para nintedanib. En ambos grupos había más hombres que mujeres con una proporción de 3/1.

En cuanto a las pruebas funcionales, presentaban una restricción moderada, con una FVC del $68 \pm 4\%$ para el grupo de pirfenidona y de $71 \pm 3,9\%$ para nintedanib. El grupo que recibió tratamiento con pirfenidona tenía unos valores de DLCO significativamente mayores al inicio del tratamiento, 43 ± 14 con un rango de 43 - 61% frente a 32 ± 8 con un rango de 23 - 52% en el grupo de nintedanib ($p < 0,01$). Esta diferencia se mantenía al final del periodo evaluado. No había diferencias en los metros recorridos en el test de la marcha entre ambos grupos.

La función pulmonar se mantuvo estable, con caídas tanto en la FVC como en la DLCO inferiores al 5% durante el periodo de seguimiento.

En todos los pacientes se realizó TCAR para el diagnóstico y, en los casos en los que el TCAR no mostraba un patrón definitivo de NIU, se hizo biopsia por videotoroscopia: en 3 casos en el grupo de pirfenidona y 5 en el de nintedanib. Encontramos una mayor frecuencia de enfisema en el grupo de

nintedanib (36,8%) frente a un 11% en el de pirfenidona ($p < 0,01$). En todos los casos en los que no se precisó de una biopsia se llegó al diagnóstico tras una valoración multidisciplinar entre neumólogo, radiólogo y patólogo.

Ambos fármacos fueron bien tolerados, con efectos secundarios, sobre todo digestivos, en ambos grupos y de fotosensibilidad leve en un caso de pirfenidona. Sin embargo, estos efectos secundarios motivaron pocas retiradas del tratamiento (Tabla 2).

Durante el periodo de seguimiento, en el grupo de pirfenidona fallecieron 2 pacientes y en los pacientes con nintedanib fallecieron 3, todos ellos por progresión de la enfermedad. Uno de los 19 pacientes del grupo de nintedanib fue trasplantado con éxito.

Tabla 1. Datos demográficos y funcionales

	PIRFENIDONA (n 8)	ASCEND	NINTEDANIB	INPULSIS-1
EDAD años	70 ± 10 (53-81)	68,4 ± 6,7	68 ± 2,1 (54-79)	66,9 ± 8,4
HOMBRE/MUJER (%)	75/25	79/21	89/11	81/19
TABACO (paq/año)	37 ± 12			
FVC inicial (%)	68 ± 4 (47-76)	67,8 ± 11,2	71 ± 3,9 (49-104)	79,5 ± 17
FVC final (%)	60 ± 3 (45-10)		68 ± 4 (46-100)	
DLCO inicial (%)	43 ± 14 (43-61)	43,7 ± 10,5	32 ± 8 (23-52)	47,8 ± 12,3
DLCO final (%)	41 ± 1,5 (40-57)		30 ± 3 (20-52)	
Test de 6 min (metros)	422 ± 54	415 ± 98,5	458 ± 23	
Saturación inicial/final	95 ± 1/84 ± 3		93 ± 0,65/82 ± 1,28	
ENFISEMA en TCAR	1 (11%)	32%	7 (37%)	39%
BIOPSIA	2 (22%)	30,9%	5 (26%)	19,4%

Tabla 2. Efectos secundarios

	PIRFENIDONA (n 8)	ASCEND (n 278)	NINTEDANIB (n 19)	INPULSIS (n 329)
Ninguno	5 (55%)		9 (47%)	
Epigastralgia	2 (22%)	17,6%	2 (22%)	3,3%
Fotosensibilidad	1 (11%)	28,1%	--	--
↑Transaminasas	1 (11%) ≠	3%	1 (5%)	4,9%
Diarrea	--	22,3%	5 (26%)	63,2%
Pérdida de peso	--	12,6%	2 (22%)	--
Exitus	2 (22%)	3,5%	3 (18%)	5,5%
Retiradas	1 (11%)	19,8%	2 (22%)	23,7%

≠. En algún caso hubo más de un efecto secundario en un mismo paciente.

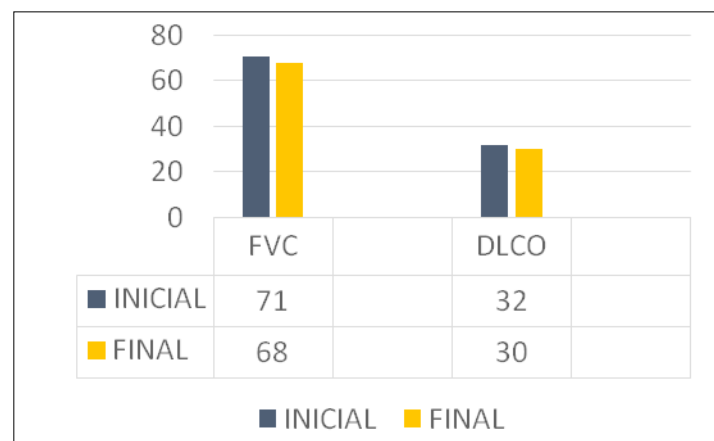


Gráfico 1: Evolución funcional Nintedanib en % durante el periodo de seguimiento.

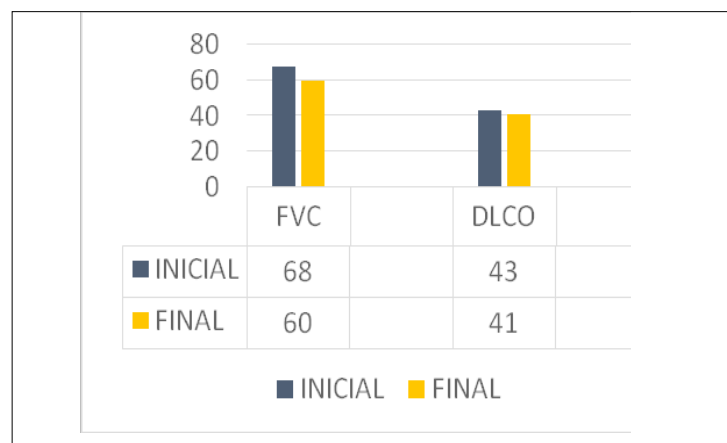


Gráfico 2: Evolución funcional Pirfenidona en % durante el periodo de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los datos presentados reflejan que los nuevos tratamientos antifibróticos son bien tolerados, con pocos efectos secundarios, que son fácilmente controlables en la mayoría de los casos y que no suelen requerir la retirada del fármaco.

La FPI es una enfermedad crónica y progresiva, con mal pronóstico a corto plazo y para la que no había un tratamiento eficaz hasta ahora³. En el año 2014 se publicaron los 3 ensayos en los que se analizaban la eficacia de distintos tratamientos para la FPI. El estudio PANTHER⁶ mostró que la N-acetilcisteína no era más eficaz que el placebo en la caída de la FVC. El estudio ASCEND⁷ reflejó que la pirfenidona era eficaz en frenar la caída de la FVC, había diferencias con respecto al grupo placebo en la aparición de progresión de la enfermedad y, analizados conjuntamente con los pacientes del programa CAPACITY⁸, mostraron por primera vez que un tratamiento para la FPI mejoraba la supervivencia. El ensayo INPULSIS con nintedanib⁵ mostró mejoría en la caída de la FVC con respecto a placebo y, posteriormente, se ha comprobado cómo este fármaco disminuye el número de exacerbaciones⁹.

Existe poca información de los efectos y la tolerancia de los nuevos fármacos en la vida real, fuera del ámbito de los ensayos clínicos, sobre todo

con aquellos de reciente comercialización. Nuestros pacientes tenían características muy similares a los que fueron incluidos en los ensayos clínicos y, en general, la tolerancia ha sido buena. Aunque debemos resaltar que los datos presentados son a corto plazo, los efectos secundarios han sido los esperados, sobre todo de tipo digestivo en ambos casos, con una incidencia incluso menor a la que se refleja en los ensayos clínicos. Solo en 3 casos de 27 fue necesaria la retirada del fármaco por intolerancia. Solo en uno de ellos hubo una ligera elevación de las transaminasas, que se resolvió sin necesidad de ninguna actuación adicional y sin tener que disminuir la dosis del fármaco.

En ambos tratamientos se requiere de controles periódicos de la función hepática. En caso de elevación de 2 veces de las enzimas hepáticas hay que disminuir la dosis durante unos 15 días y, en caso de normalización, se retoma la dosis inicial. Solo en caso de elevación de >5 veces hay que suspenderla definitivamente¹⁰. En nuestra cohorte no ha sido necesario en ningún caso. La incidencia de diarrea, el efecto secundario más frecuente con nintedanib, ha sido de un 26%, inferior al 63% reportado en los ensayos clínicos y que no ha requerido la retirada del fármaco. Para su control se recomiendan medidas dietéticas y, en caso necesario, la toma de loperamida 2 mg vía oral. En el caso de la pirfenidona, la fotosensibilidad ha sido muy leve, solo en un caso, que no ha requerido la retirada del fármaco. Se recomienda evitar la exposición al sol y el uso de cremas de protección total durante todo el año, con lo que se minimiza considerablemente la aparición de este problema¹¹.

Hay algunas diferencias en las pruebas funcionales entre los grupos de tratamiento. En el grupo de nintedanib la DLCO era significativamente inferior, lo que se puede explicar por el mayor número de pacientes con enfisema en este grupo (37%). La presencia de enfisema en los lóbulos superiores es frecuente en pacientes con FPI, sobre todo en aquellos que han fumado y esto puede provocar un mayor descenso en la DLCO¹² y mayor incidencia de hipertensión pulmonar¹³. El porcentaje de enfisema en los ensayos clínicos era de un 39% en el INPULSIS y de un 32% en el ASCEND. El porcentaje de pacientes con enfisema en nuestra cohorte es muy similar, un 37%. Este hecho no creemos que haya tenido ninguna influencia en la tolerancia al fármaco. En la FVC y metros recorridos en el test de la marcha no había diferencias entre ambos grupos ni al inicio ni al final del seguimiento.

El estudio tiene algunas limitaciones. Hemos hecho un análisis descriptivo retrospectivo de la tolerancia de los antifibróticos en la vida real. Hay un mayor número de pacientes en tratamiento con nintedanib que con pirfenidona.

Dado que nuestro objetivo no ha sido valorar la eficacia de estos fármacos, ya contrastada en ensayos clínicos randomizados, no disponemos de información de la evolución, tanto clínica como funcional (FVC, disnea, test de 6 minutos), antes y después de iniciado el tratamiento. Es una cohorte pequeña, de 27 pacientes y un periodo corto de tiempo, por lo que quizás por este motivo no hay abandonos por falta de eficacia, pero creemos que refleja la actividad real de nuestras consultas. Aunque van apareciendo trabajos sobre sus efectos en la vida real¹⁴, disponemos de poca información en nuestro ámbito del tratamiento antifibrótico para la FPI.

En resumen, tanto pirfenidona como nintedanib son medicamentos recomendados para el tratamiento farmacológico de la FPI¹⁵. Han demostrado ser eficaces para frenar la progresión de la FPI, son bien tolerados, con efectos secundarios leves a corto plazo y fácilmente controlables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hunninghake GM. A new hope for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2142-2143
2. Ganesh Raghu, Harold R et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 788–824.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
4. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ASCEND. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.
5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. INPULSIS-1 e INPULSIS-2. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
6. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King Jr TE, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2093–101.
7. King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2083–92.
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377: 1760–9.
9. Richeldi L, Cottin V, Du Bois R et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and IMPULSIS trials. *Respiratory Medicine* 2016; 113; 74-79.
10. Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012; 7: e47024.
11. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther*. 2014; 31 (4): 375-91.
12. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144 (1): 234–240.
13. F. Martínez, S. Safrin, D. Weycker et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis *Ann Intern Med* 2005;142; 963–967.
14. Hughes G, Toellner H, Morris H et al. Real World Experiences: pirfenidone and Nintedanib are effective and well tolerated treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2016. *J Clin Med* 2016; 5 (9): 78.
15. Raghu G, Rochberg B, Zhang Y et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192, 2, pp e3–e19.