Revista SOCAMPAR

REVISIÓN

Treprostinil inhalado en fibrosis pulmonar idiopática tras TETON: de la señal antifibrótica a una posible estrategia combinada

Inhaled treprostinil in idiopathic pulmonary fibrosis after TETON: from an antifibrotic signal to a potential combination strategy

Autores: Sanchez R, Lopez P, Nuñez A, Alcaraz M, Godoy R.

Servicio de Neumología. Unidad de pruebas funcionales. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Resumen:

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) mantiene una pérdida funcional relevante pese a nintedanib o pirfenidona, lo que ha impulsado la búsqueda de mecanismos complementarios. Treprostinil inhalado, análogo de prostaciclina inicialmente desarrollado para enfermedad vascular pulmonar, mostró señales preclínicas y clínicas de actividad antifibrótica que condujeron al programa TETON. TETON-2 y TETON-1 fueron ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de 52 semanas, que alcanzaron el objetivo primario de cambio de capacidad vital forzada (FVC). La diferencia frente a placebo fue de 95,6 ml en TETON-2 y 130,1 ml en TETON-1; el empeoramiento clínico también se redujo de forma concordante. Aproximadamente tres cuartas partes de los participantes recibían nintedanib o pirfenidona, y los análisis exploratorios mostraron un efecto favorable sobre ambos tratamientos de base. TETON no seleccionó pacientes por hipertensión pulmonar, por lo que la eficacia se demostró en una población de FPI no definida por esta comorbilidad. La tos fue el acontecimiento adverso más frecuente y las discontinuaciones fueron superiores con treprostinil. La pauta estudiada inició 18 µg cuatro veces al día y tituló hasta 72 µg cuatro veces al día. Estos resultados sitúan a treprostinil como un potencial tratamiento añadido a los antifibróticos actuales, aunque las comparaciones con otros fármacos son indirectas, los subgrupos no prueban interacción terapéutica y la implementación debe ajustarse a la futura autorización regulatoria y a la experiencia en práctica real.

Palabras clave: fibrosis pulmonar idiopática; treprostinil; TETON; antifibróticos; nintedanib; pirfenidona.

Resume:

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) continues to cause clinically relevant functional decline despite nintedanib or pirfenidone, supporting the need for complementary therapeutic mechanisms. Inhaled treprostinil, a prostacyclin analogue originally developed for pulmonary vascular disease, showed preclinical and clinical signals of antifibrotic activity that led to the TETON programme. TETON-2 and TETON-1 were 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials, both of which met the primary endpoint of change in forced vital capacity (FVC). The placebo-corrected difference was 95.6 mL in TETON-2 and 130.1 mL in TETON-1, with a concordant reduction in clinical-worsening events. Approximately three quarters of participants were receiving nintedanib or pirfenidone, and exploratory subgroup analyses showed a favourable effect on both background therapies. TETON did not select patients according to pulmonary hypertension; therefore, efficacy was demonstrated in an IPF population not defined by this comorbidity. Cough was the most frequent adverse event and treatment discontinuation was more common with treprostinil. The studied regimen started at 18 µg four times daily and was titrated to 72 µg four times daily. These findings position inhaled treprostinil as a potential add-on treatment to current antifibrotic therapy. However, cross-trial comparisons remain indirect, subgroup analyses do not establish treatment interaction, and clinical implementation will depend on regulatory approval and real-world experience.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; treprostinil; TETON; antifibrotic therapy; nintedanib; pirfenidone.

Introducción:

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial fibrosante crónica, progresiva y de etiología desconocida que afecta principalmente a adultos de edad avanzada. Su diagnóstico exige excluir causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial e integrar la información clínica y el patrón de tomografía computarizada de alta resolución; cuando persiste incertidumbre, la discusión multidisciplinar y, en casos seleccionados, la información histopatológica mantienen un papel central.[1] La actualización internacional de 2022 consolidó este marco diagnóstico y el concepto de progresión fibrosante, subrayando la necesidad de valorar longitudinalmente síntomas, función pulmonar e imagen.[2]

Nintedanib y pirfenidona transformaron el tratamiento farmacológico de la FPI al demostrar una reducción

reproducible de la pérdida de capacidad vital forzada (FVC). En INPULSIS, nintedanib redujo la tasa anual ajustada de descenso de FVC: -114,7 frente a -239,9 ml en INPULSIS-1 y -113,6 frente a -207,3 ml en INPULSIS-2, con diferencias de 125,3 y 93,7 ml/año, respectivamente.[3] En ASCEND, pirfenidona redujo en un 47,9% la proporción de pacientes con una caída absoluta ≥10 puntos porcentuales de FVC predicha o muerte a las 52 semanas y aumentó la proporción de pacientes sin descenso de FVC.[4] Sin embargo, ninguno de los dos tratamientos detiene la enfermedad y una proporción relevante de pacientes continúa perdiendo función, presenta exacerbaciones o progresa clínicamente. Esta limitación ha desplazado el objetivo de investigación desde la mera sustitución de un antifibrótico por otro hacia estrategias de mecanismos complementarios.

Fundamento biológico y transición de INCREASE a TETON

Treprostinil es un análogo estable de prostaciclina. Además de la vasodilatación pulmonar, existen datos experimentales que sugieren efectos directos sobre vías profibróticas. En fibroblastos pulmonares humanos procedentes de pacientes con FPI, treprostinil aumentó AMPc, inhibió la proliferación inducida por PDGF-BB, redujo la secreción de TGF-β1 y disminuyó marcadores de diferenciación miofibroblástica y depósito de matriz extracelular, incluidos colágeno tipo I y fibronectina.[5] Estos hallazgos aportaron una base mecanística para estudiar un efecto potencialmente antifibrótico independiente de la acción hemodinámica.

La señal clínica surgió del ensayo INCREASE, realizado en 326 pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (HP-EPID) confirmada mediante cateterismo derecho. El objetivo primario fue la distancia recorrida en 6 minutos, que mejoró con treprostinil inhalado frente a placebo.[6] Un análisis post hoc mostró una diferencia de FVC de 44,4 ml a la semana 16 en la población global, sin significación estadística, pero una señal mayor en la neumonía intersticial idiopática y especialmente en el subgrupo con FPI: +168,5 ml (IC95%, 40,1-297,0).[7] La extensión abierta de INCREASE aportó exposición más prolongada y no identificó una señal de seguridad cualitativamente nueva, aunque su diseño no permite establecer eficacia comparativa a largo plazo.[8] La convergencia de plausibilidad biológica y señal clínica justificó los ensayos TETON específicamente en FPI.

Programa TETON: diseño y población

TETON-1 y TETON-2 se diseñaron como ensayos fase 3 replicados, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con 52 semanas de tratamiento. El protocolo exigía diagnóstico de FPI confirmado mediante revisión central de imagen y FVC ≥45% del valor predicho. Se permitió tratamiento estable con nintedanib o pirfenidona, y la aleatorización se estratificó según el uso de antifibrótico de base.[9] Este aspecto es esencial para la interpretación contemporánea del programa: la mayoría de participantes no eran pacientes sin tratamiento, sino pacientes en los que treprostinil se añadía a la terapia antifibrótica habitual.

La solución nebulizada se administró cuatro veces al día durante las horas de vigilia. Cada inhalación aportaba aproximadamente 6 μg; se inició con 3 inhalaciones por sesión (18 μg) y se tituló progresivamente hasta un objetivo de 12 inhalaciones por sesión (72 μg) cuatro veces al día, o la máxima dosis tolerada.[9] El objetivo primario fue el cambio absoluto de FVC en mililitros a la semana 52. TETON no exigió hipertensión pulmonar ni cateterismo derecho. Por ello, la eficacia demostrada corresponde a una población de FPI no seleccionada por HP; esto no equivale, sin embargo, a demostrar que el efecto sea idéntico en pacientes con y sin HP.

Eficacia: dos ensayos fase 3 positivos

TETON-2 fue el primero en comunicarse. Se aleatorizaron 593 pacientes; el 75,4% recibía tratamiento antifibrótico de base y la FVC media basal era 76,8% del predicho. A la semana 52, el cambio mediano de FVC fue -49,9 ml con treprostinil y -136,4 ml con placebo, con una diferencia entre grupos de 95,6 ml (IC95%, 52,2-139,0; p<0,001). El empeoramiento clínico —definido jerárquicamente en el ensayo— ocurrió en el 27,2% frente al 39,0% (HR 0,71; IC95%, 0,53-0,95; p=0,02). No hubo una diferencia sustancial en el tiempo hasta exacerbación de FPI y, debido a la estrategia jerárquica de control de multiplicidad, no se realizaron inferencias formales para los objetivos secundarios posteriores.[10]

TETON-1 replicó el hallazgo en 598 pacientes, de los que el 77,6% recibía un antifibrótico. El cambio mediano de FVC fue -43,3 ml con treprostinil y -196,2 ml con placebo; la diferencia fue 130,1 ml (IC95%, 82,2-178,1; p<0,001). El empeoramiento clínico se observó en el 31,8% frente al 44,5% (HR 0,67; IC95%, 0,52-0,88; p=0,003). Tampoco en TETON-1 la exacerbación de FPI alcanzó significación dentro de la secuencia jerárquica.[11] La existencia de dos ensayos independientes con un objetivo primario positivo y una dirección concordante del efecto sobre empeoramiento clínico constituye una de las principales fortalezas del programa.

El análisis combinado preespecificado de TETON-1 y TETON-2 incluyó 1.191 pacientes (597 con treprostinil y 594 con placebo). El cambio mediano de FVC fue -45,4 frente a -161,7 ml, con una diferencia de 111,8 ml (IC95%, 79,7-144,0). El empeoramiento clínico ocurrió en el 29,5% frente al 41,8% (HR 0,69; IC95%, 0,57-0,84). En este análisis integrado, que aumentó el número de eventos, la exacerbación aguda de FPI ocurrió en el 3,2% frente al 6,1% (HR 0,52; IC95%, 0,30-0,91).[11] Estos resultados integrados son coherentes con el efecto funcional de ambos ensayos, pero no borran la jerarquía estadística de cada estudio individual ni convierten en confirmatorios todos los objetivos que quedaron por debajo del primer fallo jerárquico.

Tabla 1. Resultados principales de TETON-2 y TETON-1. Las cifras de FVC corresponden al cambio mediano a la semana 52. Fuentes: [10,11].

Variable	TETON-2	TETON-1
Pacientes aleatorizados	593	598
Antifibrótico de base	75,4%	77,6%
Cambio FVC, treprostinil	-49,9 ml	-43,3 ml
Cambio FVC, placebo	-136,4 ml	-196,2 ml
Diferencia vs placebo	+95,6 ml (IC95% 52,2-139,0)	+130,1 ml (IC95% 82,2-178,1)
Empeoramiento clínico	HR 0,71 (0,53-0,95)	HR 0,67 (0,52-0,88)
Tos	48,3% vs 24,1%	54,8% vs 33,1%
Discontinuación	33,6% vs 24,7%	40,5% vs 32,8%

Efecto sobre nintedanib o pirfenidona

La cuestión clínicamente más relevante es si treprostinil aporta beneficio cuando el paciente ya recibe un antifibrótico. En TETON-2, los análisis preespecificados por tratamiento de base mostraron una dirección favorable en los tres estratos. La estimación de Hodges-Lehmann fue +97,6 ml (IC95%, 26,1-169,2) en pacientes con nintedanib y +127,9 ml (IC95%, 58,8-196,9) en pacientes con pirfenidona; en quienes no recibían antifibrótico fue +43,9 ml (IC95%, -45,0 a 132,8).[10] TETON-1 mostró igualmente una dirección favorable en los estratos con nintedanib, pirfenidona y sin antifibrótico.[11]

Estos resultados apoyan la plausibilidad de un efecto añadido, pero requieren una lectura prudente. Los intervalos de confianza de los subgrupos no fueron ajustados por multiplicidad y los ensayos no se diseñaron para comparar nintedanib frente a pirfenidona ni para demostrar una interacción entre treprostinil y el tratamiento de base. Por tanto, no es correcto concluir que treprostinil sea más eficaz sobre pirfenidona que sobre nintedanib, ni que necesite un antifibrótico concomitante para ejercer su efecto.

Tabla 2. TETON-2: cambio de FVC a la semana 52 según tratamiento antifibrótico de base. Análisis de subgrupos; los IC95% no están ajustados por multiplicidad y no permiten comparar formalmente los estratos. Fuente: [10].

Tratamiento de base (TETON-2)	FVC treprostinil	FVC placebo	Diferencia estimada
Sin antifibrótico	-54,1 ml	-107,1 ml	+43,9 ml (IC95% -45,0 a 132,8)
Nintedanib	-43,4 ml	-115,0 ml	+97,6 ml (IC95% 26,1-169,2)
Pirfenidona	-52,1 ml	-187,6 ml	+127,9 ml (IC95% 58,8-196,9)

Interpretación en el contexto terapéutico actual

La magnitud observada con treprostinil resulta clínicamente atractiva, pero no debe compararse de forma ingenua con los efectos de los ensayos históricos. INPULSIS evaluó nintedanib frente a placebo en una época sin tratamiento antifibrótico concomitante y mostró diferencias aproximadas de 94-125 ml/año.[3] ASCEND confirmó que pirfenidona reduce la progresión funcional frente a placebo.[4] En cambio, TETON se realizó en una población en la que alrededor de tres cuartas partes ya recibían nintedanib o pirfenidona.[10,11] La progresión de los grupos placebo y los métodos analíticos difieren entre programas, por lo que la similitud numérica no demuestra equivalencia o superioridad.

La misma cautela se aplica a nerandomilast. En FIBRONEER-IPF, que también permitió antifibrótico de base, la diferencia ajustada de FVC frente a placebo fue 68,8 ml con 18 mg dos veces al día y 44,9 ml con 9 mg dos veces al día. La diarrea ocurrió en el 41,3%, 31,1% y 16,0%, respectivamente.[12] Los datos de FIBRONEER-IPF y TETON sugieren que la FPI entra en una etapa de potencial terapia combinada, pero no existe un ensayo directo treprostinil-versus-nerandomilast y no puede asumirse que sus efectos sean aditivos ni sumarse matemáticamente.

Seguridad y tolerabilidad

La seguridad de TETON fue coherente con la experiencia previa de treprostinil inhalado y estuvo dominada por efectos locales de vía aérea y efectos de clase de las prostaciclinas. La tos fue el acontecimiento adverso más

frecuente: 48,3% con treprostinil frente a 24,1% con placebo en TETON-2 y 54,8% frente a 33,1% en TETON-1.[10,11] En TETON-2, las discontinuaciones fueron 33,6% frente a 24,7%; en TETON-1, 40,5% frente a 32,8%, y los acontecimientos adversos fueron la razón principal en 20,7% frente a 14,7%.[10,11] Estas cifras muestran que el problema práctico no es sólo la toxicidad grave, sino la tolerabilidad y la carga terapéutica sostenida.

La información de prescripción de la solución inhalada describe como reacciones frecuentes tos, cefalea, náuseas, mareo, flushing, irritación faríngea, dolor faringolaríngeo, diarrea y síncope. Además, advierte de hipotensión sintomática por vasodilatación sistémica, inhibición de la agregación plaquetaria con mayor riesgo de sangrado y broncoespasmo, especialmente en pacientes con asma, EPOC u otra hiperreactividad bronquial. Los inhibidores de CYP2C8, como gemfibrozilo, pueden aumentar la exposición a treprostinil, mientras que inductores como rifampicina pueden reducirla.[13] En consecuencia, la selección del paciente debe considerar presión arterial basal, historia de sangrado o hemoptisis, tratamiento anticoagulante o antiagregante, hiperreactividad bronquial e interacciones farmacológicas.

Dosificación, inicio ambulatorio y seguimiento

El esquema probado en TETON con solución nebulizada fue de 18 µg (3 inhalaciones de aproximadamente 6 µg) cuatro veces al día, con titulación hasta 72 µg (12 inhalaciones) cuatro veces al día.[9] La ficha estadounidense vigente de Tyvaso para sus indicaciones autorizadas recomienda comenzar igualmente con 3 inhalaciones por sesión; si no se toleran, permite reducir transitoriamente a 1-2, y aumentar 3 inhalaciones por sesión aproximadamente cada 1-2 semanas hasta 9-12 inhalaciones cuatro veces al día o la máxima dosis tolerada.[13] Debe distinguirse esta ficha técnica de la pauta que finalmente pudiera autorizarse específicamente para FPI en Europa.

Ni el protocolo TETON ni la información de prescripción exigen ingreso hospitalario para iniciar la formulación inhalada.[9,13] Por tanto, el inicio puede organizarse de forma ambulatoria con educación rigurosa sobre el dispositivo y titulación según tolerancia. Una primera dosis supervisada, control de presión arterial o contacto precoz de enfermería pueden ser medidas razonables de un protocolo local, pero deben presentarse como organización asistencial y no como requisitos demostrados por TETON. Durante el seguimiento, además del control habitual de la FPI —síntomas, FVC, oxigenación, exacerbaciones y necesidades de oxígeno— conviene revisar específicamente tos, irritación de vía aérea, mareo o hipotensión, sangrado, broncoespasmo y adherencia.

Tabla 3. Dosificación y precauciones de uso de treprostinil inhalado. La pauta de FPI procede de TETON; las advertencias farmacológicas y la titulación de la ficha vigente proceden de la información oficial estadounidense. Fuentes: [9,13].

Aspecto	Dato sustentado por protocolo/ficha	Implicación clínica
Inicio	18 µg (3 inhalaciones) QID	Educación del dispositivo y valoración de tolerabilidad
Titulación	+3 inhalaciones/sesión cada ~1-2 semanas si se tolera	Puede ralentizarse y mantener máxima dosis tolerada
Objetivo TETON	72 µg (12 inhalaciones) QID	48 inhalaciones/día con solución nebulizada
Vigilancia	Hipotensión, sangrado, broncoespasmo; CYP2C8	Revisar TA, riesgo hemorrágico, hiperreactividad e interacciones
Inicio hospitalario	No exigido	La supervisión inicial, si se usa, es una decisión de protocolo local

Implicaciones clínicas y cuestiones pendientes

TETON aporta una demostración fase 3 replicada de que treprostinil inhalado reduce la pérdida de FVC en FPI y disminuye los eventos de empeoramiento clínico frente a placebo.[10,11] Su relevancia aumenta porque la mayoría de pacientes recibía ya un antifibrótico, lo que favorece la interpretación de treprostinil como posible terapia añadida y no simplemente como sustituto de nintedanib o pirfenidona. Además, al no requerirse HP para la inclusión, el programa separa conceptualmente la indicación antifibrótica potencial de la indicación vascular en HP-EPID.

Persisten, no obstante, incertidumbres importantes: qué fenotipo obtiene mayor beneficio absoluto; cuál es la persistencia real del tratamiento ante la tos y las cuatro sesiones diarias; cómo se comporta en pacientes con comorbilidades respiratorias que aumentan el riesgo de broncoespasmo; cuál es su impacto a largo plazo sobre hospitalización y supervivencia; y cómo debe secuenciarse o combinarse con nuevas opciones como nerandomilast. Los objetivos secundarios de TETON estuvieron sometidos a una jerarquía estadística, de modo que la ausencia de significación en exacerbación dentro de cada

ensayo impide convertir señales posteriores en afirmaciones confirmatorias.[10,11] Estas limitaciones deben preservarse en cualquier interpretación clínica o editorial de los resultados.

Otra consideración es la elección de FVC como variable principal. La FVC es un marcador validado y ampliamente utilizado en ensayos de FPI, pero un cambio medio en mililitros no se traduce de forma automática en una magnitud individual de beneficio percibido. Además, TETON no fue un estudio comparativo frente a nintedanib, pirfenidona o nerandomilast, y la elevada frecuencia de discontinuación de la medicación limita la extrapolación directa de la eficacia observada a una efectividad sostenida en práctica real.[10,11] Por ello, los datos de persistencia, calidad de vida, utilización de recursos y seguridad a largo plazo serán determinantes para definir su valor añadido.

Conclusiones

TETON-1 y TETON-2 establecen una evidencia fase 3 replicada de preservación de FVC con treprostinil inhalado en FPI, con diferencias de 130,1 y 95,6 ml frente a placebo a las 52 semanas y una reducción concordante del empeoramiento clínico.[10,11] El beneficio se observó en una población mayoritariamente tratada con nintedanib o pirfenidona, y los análisis exploratorios apoyan un efecto añadido sobre ambos tratamientos. La principal limitación práctica es la tolerabilidad, especialmente la tos, junto con la carga de cuatro administraciones diarias. Los resultados permiten plantear una futura estrategia combinada en FPI, pero no justifican comparaciones de superioridad entre fármacos ni la suma de efectos entre ensayos. La posición definitiva de treprostinil dependerá de la autorización regulatoria, la experiencia en vida real y estudios que definan mejor selección, secuenciación y combinaciones terapéuticas.

Declaraciones

Financiación: No se ha recibido financiación específica para la elaboración de este manuscrito.

Conflictos de intereses: Los autores no tienen conflictos de intereses.

Declaración sobre inteligencia artificial generativa: Durante la preparación de este trabajo se utilizó ChatGPT (OpenAI) como herramienta de apoyo para organización, revisión lingüística y comprobación bibliográfica. Tras su uso, el autor revisó y editó el contenido y asume plena responsabilidad sobre la versión final

Bibliografía:

1. González N, Rodríguez MJ. Prueba de la marcha de los 6 minutos. Medicina respiratoria 2016, 9 (1): 15-22.
2. Manual SEPAR de Procedimientos. Módulo 4. Procedimientos de evaluación de la Función Pulmonar II. Publicaciones Permayer; 2004.
3. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J RespirCrit Care Med 2002; 166: 111-7.
4. An official ERS/ATS technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. EurRespir J 2014; 44: 1428-1446
5. Enright PL, Sherril DL.Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am JRespirCrit Care Med 1998; 158: 1384-1387
6. Troosters T, Vilaró J, Ravinovich R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. EurRespir J 2002; 20: 564-9.
7. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. J Cardiopulm Rehabil. 2001; 21: 87-93.
8. Casanova C, Celli BR, Barria P, et al. Six Minute Walk Distance Project (ALAT). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. EurRespir J. 2011; 37: 150-6.