



REVISIÓN

Protocolo de elección de tratamiento antifibrótico en Albacete

Autores: Godoy Mayoral R¹, Sánchez Simón-Talero R¹

¹Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

Resumen:

Las EPID son patologías poco frecuentes. Entre ellas destaca la fibrosis pulmonar idiopática con un pronóstico infausto, que hasta hace pocos años no tenía tratamiento efectivo. Dado el elevado coste de éste y sus efectos secundarios e interacciones es fundamental establecer una correcta elección del tratamiento antifibrótico, cuando éste es necesario.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; pirfenidona; nintedanib.

Resume:

Diffuse Interstitial Lung Diseases are uncommon pathologies. Among them the Idiopathic Pulmonary Fibrosis has an unfortunate prognosis, and had no treatment until a few years ago. Given the high cost of this treatment and its side effects and interactions, it is essential to establish a correct choice of antifibrotic treatment, when this is necessary.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis; pirfenidona; nintedanib.

Introducción:

Las EPID (enfermedades pulmonares intersticiales difusas) son una serie de patologías poco frecuentes y que se pueden dividir en múltiples entidades. Las EPID presentan una etiología muy variada. Se conocen más de 150 causas diferentes, pero tan solo en el 35% de los casos es posible identificar el agente causal.

En el 2002¹ se elaboró el primer documento de consenso entre las sociedades europeas y americanas de neumología (ATS-ERS) que definió y clasificó las neumopatías intersticiales.

Los síntomas y signos de los pacientes con EPID son inespecíficos, por lo que se requiere un alto nivel de sospecha para su diagnóstico. El síntoma más frecuente es la disnea y el tiempo del inicio de los síntomas puede ayudar a diferenciar entre las diferentes entidades².

En 2013, tras mayor conocimiento en esta patología, se elaboró un nuevo documento conjunto entre las sociedades americana y europea de actualización y nueva clasificación en las neumopatías intersticiales idiopáticas³:

- Neumonías intersticiales idiopáticas principales:
 - Fibrosis pulmonar idiopática.
 - Neumonía intersticial no específica idiopática.
 - Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial.
 - Neumonía intersticial descamativa.
 - Neumonía organizativa criptogénica.
 - Neumonía intersticial aguda.
- Neumonías intersticiales idiopáticas raras:
 - Neumonía intersticial linfoidea idiopática.

- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática.
- Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la entidad más frecuente dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).

En general, se considera que la incidencia de la FPI parece haber aumentado en Europa. La edad media de presentación de la enfermedad se sitúa en torno a los 65 años (60-70 años). Tanto la incidencia como la prevalencia de la FPI aumentan de forma exponencial con la edad del individuo, sobre todo a partir de los 65 años, donde ya se alcanzan cifras de prevalencia superiores a de 100 casos/100.000 habitantes en EE.UU. Las cifras más altas se alcanzan a partir de los 75 años.

En el estudio llevado a cabo por Xaubet *et al.*⁴ (grupo EPID de la SEPAR) la FPI constituyó el 38,7% de los casos de EPID, siendo la incidencia estimada de EPID 7,6 casos/100.000 y la de FPI 1,6/100.000 habitantes.

Su etiología es desconocida, pero el tabaquismo, la exposición a polvo de metales pesados o determinadas alteraciones genéticas a nivel de los telómeros son factores predisponentes. Además existe una forma familiar de FPI.

La historia natural de la FPI es variable e impredecible en el momento del diagnóstico. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes con FPI se estima de 2 a 5 años desde el inicio de los síntomas; sin embargo, existe una amplia variabilidad en la evolución de los pacientes. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante 2-3 años. Lo más frecuente es que presenten una progresión gradual, lenta, con un deterio-

ro respiratorio clínico y funcional, falleciendo por lo general en este plazo de 2 a 5 años, debido a una insuficiencia respiratoria crónica. La supervivencia a los 5 años de estos pacientes después del diagnóstico es únicamente del 20-30%.

En otros casos existen periodos de relativa estabilidad con episodios de empeoramiento respiratorio agudo –exacerbaciones agudas u otras complicaciones– que se asocian a una alta morbimortalidad.

Una minoría de pacientes, principalmente varones, con elevado consumo de cigarrillos, tienen un curso rápidamente progresivo con una supervivencia más corta, conocida como FPI acelerada.

La media anual de descenso en la progresión de la enfermedad medido por la capacidad vital forzada (FVC) en los pacientes con FPI va desde 0,13 a 0,21 l al año.

La inespecificidad de la sintomatología, entre otros factores, contribuye al retraso en el diagnóstico de la FPI, habiendo estudios que indican que el inicio de los síntomas puede preceder al diagnóstico entre 6 meses y 2 años. La elevada morbimortalidad asociada a la enfermedad y su mal pronóstico hacen prioritario desarrollar estrategias que favorezcan el diagnóstico precoz.

Establecer un diagnóstico a un paciente con FPI es difícil y, a menudo, impreciso. En un intento por mejorar la estrategia diagnóstica y terapéutica, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*, en el año 2002, propusieron un abordaje de los pacientes con EPID mediante una interrelación dinámica entre clínicos, radiólogos y patólogos y en el consenso del 2011 el abordaje multidisciplinar ya aparecía con una recomendación fuerte⁵. En las EPID, un proceso diagnóstico integral y multidisciplinario es fundamental por dos motivos: el primero es que la combinación de un diagnóstico de sospecha clínico-radiológico puede llevar a plantear exploraciones invasivas de forma consensuada con el cirujano torácico y con el patólogo, lo que aumenta su rentabilidad diagnóstica y en segundo lugar porque el diagnóstico alcanzado mediante consenso cambia con frecuencia el diagnóstico inicial alcanzado individualmente por un clínico, un radiólogo o un patólogo. Este abordaje multidisciplinar exige, en ciertos casos, la participación y valoración de un reumatólogo.

La FPI es una enfermedad para la que no se dispone de tratamiento curativo. Sin embargo, en los últimos años se ha conseguido enlentecer la progresión de la enfermedad tras la introducción de nuevos fármacos: el nintedanib y la pirfenidona, los cuales tienen un coste económico importante.

Abordaje terapéutico:

La FPI disminuye de forma importante la supervivencia y la calidad de vida de los afectados. La gravedad de sus síntomas y sus comorbilidades originan en muchos pacientes una limitación funcional y una incapacidad laboral, que van a alterar su esfera emocional individual y familiar, por tanto, su abordaje terapéutico⁶ incluye diferentes medidas:

- Deshabitación tabáquica.
- Evitación de exposición a tóxicos e irritantes (polvo de maderas, metales...).
- Vacunación antigripal y antineumocócica.
- Tratamiento antifibrótico.
- Oxigenoterapia.
- Tratamiento rehabilitador.
- Valoración de trasplante pulmonar.
- Tratamiento sintomático.
- Apoyo psicológico al paciente y familiares.

El curso progresivo de la enfermedad requiere un plan de seguimiento establecido con el objetivo de mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Entre los síntomas más frecuentes para los pacientes con FPI se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y la depresión y ansiedad. Hay pocos datos disponibles sobre el manejo de los síntomas en la FPI a medida que la enfermedad progresa.

La disnea es el síntoma más debilitante y su causa principal en la FPI es la disminución progresiva de la capacidad pulmonar y la alteración del intercambio gaseoso, lo que supone un incremento de la demanda ventilatoria. Otros factores secundarios que también contribuyen a incrementar la disnea son la debilidad muscular, la depresión y la ansiedad.

Los accesos de tos repetidos suponen otro síntoma agotador para los pacientes, pudiendo causar dificultad para conciliar el sueño o despertar al paciente durante la noche. Algunos pacientes con FPI experimentan depresión y ansiedad. Suelen deberse a los síntomas debilitantes crónicos, a los efectos secundarios de la medicación y al miedo asociado al mal pronóstico de la FPI.

Tratamiento farmacológico. Antifibróticos:

1. Pirfenidona. La dosis de pirfenidona^{7,8} utilizada en los ensayos CAPACITY y ASCEND fue de 2.403 mg/día, dividida en tres tomas coincidentes con las comidas. Su nombre comercial es ESBRIET®. Los efectos adversos más relevantes condicionados por el fármaco fueron los gastrointestinales, fundamentalmente, náuseas, dispepsia, anorexia y pérdida de peso, seguidos de *rash*, fotosensibilidad y, en menor proporción, alteraciones de la función hepática. Para minimizar el desarrollo de efectos gastrointestinales se recomienda que las cápsulas de cada toma se ingieran separadas, siempre durante el transcurso de cada comida. La toma con las comidas del fármaco permite reducir el pico plasmático y, por lo tanto, el riesgo de efectos adversos. Para minimizar la posibilidad de reacciones cutáneas en forma de *rash* o fotosensibilidad se recomienda evitar la exposición directa y prolongada al sol, hacer uso de cremas con filtro solar, gafas y gorro y reducir las áreas expuestas con vestimenta apropiada, especialmente tras 1-2 horas de la toma. De la misma manera que se procede con la sintomatología gastrointestinal, en caso de reacciones cutáneas, puede disminuirse la dosis del fármaco o realizar su retirada provisional y posteriormente reintroducirla o volver a aumentar la dosis.

Las principales contraindicaciones para el uso de pirfenidona son la hipersensibilidad al fármaco, el uso concomitante de fluvoxamina y la hepatopatía o nefropatía grave. El consumo de zumo de pomelo debe evitarse durante su uso. No hay datos sobre su uso durante el embarazo.

La administración conjunta con ciprofloxacino aumenta la exposición a pirfenidona, por lo que la dosis debería disminuirse transitoriamente para evitar toxicidad. Otros fármacos que igualmente aumentan la exposición son amiodarona, propafenona, fluconazol, fluoxetina y paroxetina. Por el contrario, el uso de rifampicina o el uso concomitante de tabaco reducen su exposición y puede disminuir su eficacia.

2. Nintedanib. La dosis de nintedanib⁹ suele ser de 150 mg./12 horas y su nombre comercial es el OFEV®. Se ha probado mediante los ensayos INPULSIS su eficacia en el enlentecimiento del declive de la FVC en pacientes con FPI.

El efecto adverso más frecuente provocado por nintedanib, que llega a presentarse hasta en el 60% de los casos, es la diarrea, la cual suele ser de leve a moderada intensidad. Solo en aproximadamente un 4-5% llega a ser suficientemente intensa o recurrente para obligar a la retirada definitiva del fármaco. Otros efectos adversos menos frecuentes son las náuseas y vómitos, la anorexia, la pérdida de peso y las alteraciones en la función hepática. Los efectos cardiovasculares no han podido ser evaluados globalmente, puesto que en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes bajo tratamiento anticoagulante o doble antiagregación.

Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales, especialmente la diarrea, la dosis diaria puede reducirse a 100 mg./12 horas o incluso suspenderse transitoriamente, si fuera preciso, hasta el control de los síntomas. Una vez logrado será el momento en que se deberá reintroducir la medicación hasta alcanzar una dosis plena. Una dieta astringente y la toma de probióticos, así como loperamida asociada o no a codeína, pueden contribuir a controlar la frecuencia e intensidad de la diarrea.

Las principales contraindicaciones de nintedanib son la hipersensibilidad al fármaco o antecedentes de haber presentado reacciones alérgicas al cacahuete o la soja, así como la insuficiencia hepática grave. Algunas contraindicaciones relativas son su uso en pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con anticoagulación crónica, cardiopatía isquémica, antecedentes de ictus cerebrovascular o cirugía abdominal reciente (menos de 4 semanas), dado su teórico potencial para provocar trombosis arterial y venosa y perforación intestinal.

La administración conjunta con ketoconazol, eritromicina o ciclosporina aumenta la exposición a nintedanib y el uso conjunto con rifampicina, carbamazepina y fenitoína la reducen.

Tratamiento no farmacológico

- Oxigenoterapia crónica domiciliaria, que es una herramienta útil para el tratamiento de la insuficiencia

respiratoria y, en especial, en la desaturación al esfuerzo al mejorar la capacidad al ejercicio en estos pacientes, lo que permitirá aumentar la independencia en sus actividades diarias.

- Rehabilitación respiratoria para la mayoría de los pacientes con FPI, especialmente en fases no avanzadas.
- Valoración para un posible trasplante pulmonar en pacientes con alteración ventilatoria restrictiva severa y/o insuficiencia respiratoria progresiva a pesar de tratamiento médico, si no presentan contraindicaciones.
- Cuidados paliativos, que son una herramienta fundamental para el manejo de síntomas en pacientes con FPI en fase terminal.
- Educación, cuidado personal y apoyo psicológico en la FPI constituyen aspectos muy importantes dentro de las medidas no farmacológicas.

La educación en la FPI debe iniciarse una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad. Debe incluir información sobre aspectos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, el pronóstico y la evolución, los tratamientos disponibles y lo que se espera de ellos. El paciente debe conocer a fondo su enfermedad y ser partícipe en la toma de decisiones (tratamiento farmacológico, trasplante pulmonar, cuidados paliativos).

Se necesita hacer comprender al paciente la importancia de su participación en ensayos clínicos con la finalidad de progresar en el conocimiento de nuevas estrategias terapéuticas.

En resumen, las EPID son entidades de diagnóstico complicado, que muchas veces conllevan tratamientos caros y con importantes efectos secundarios, por lo que un diagnóstico lo más ajustado posible es muy importante. Además, la más frecuente de las EPID idiopáticas, la FPI, ha pasado a tener un tratamiento efectivo (que antes no tenía) y una mejoría del pronóstico en consonancia.

Elección del tratamiento antifibrótico:

La elección y/o suspensión (si es necesaria) del tratamiento antifibrótico es fundamental para que el paciente se beneficie de forma adecuada de la terapia y para que la elección resulte lo más eficiente posible. Desde la Unidad Especializada de EPID del CHUA (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete) el enfoque del tratamiento antifibrótico recomendado en la FPI es (Figura 1):

- Pacientes con FPI sintomática leve-moderada con FVC $\geq 50\%$ y/o DLCO (difusión) $\geq 30\%$ → ANTIFIBRÓTICOS: elección de pirfenidona o nintedanib de forma individual en función de antecedentes patológicos previos, fármacos concomitantes o preferencias del paciente.
- En los pacientes con FPI grave con peor funcionalismo pulmonar existe incertidumbre sobre si la eficacia de estos fármacos puede extrapolarse a estos pacientes (CVF $< 50\%$), debido a que en los ensayos clínicos no se incluyó esta población, por lo que:

- Pacientes ≤70 años: valoración de trasplante pulmonar, si no presentan contraindicaciones a éste.
- Pacientes >70 años: tratamiento sintomático, retirada de la exposición a sustancias agravantes, rehabilitación, oxigenoterapia, opiáceos...

Una vez indicado el tratamiento antifibrótico, la elección de pirfenidona o nintedanib se realizará mediante:

- Valoración de posibles alergias: en caso de alergia a soja y/o cacahuetes está contraindicado nintedanib.
- Presencia o no de antecedentes de patología vascular que requieran o vayan a requerir anticoagulación, doble antiagregación o antiagregación simple con antiagregantes potentes como clopidogrel, en cuyo caso deberemos elegir pirfenidona.
- Ante antecedente de cirugía abdominal reciente elegir pirfenidona.
- Si existe tratamiento crónico previo con antidepresivos (fluoxetina y paroxetina), elegir nintedanib.
- En caso de exposición a la luz solar previsible, elegir nintedanib.

En caso de no existir ninguna condición de las anteriores se le informará al paciente de las características y posibles efectos secundarios de ambos fármacos y participará en la elección de uno u otro antifibrótico.

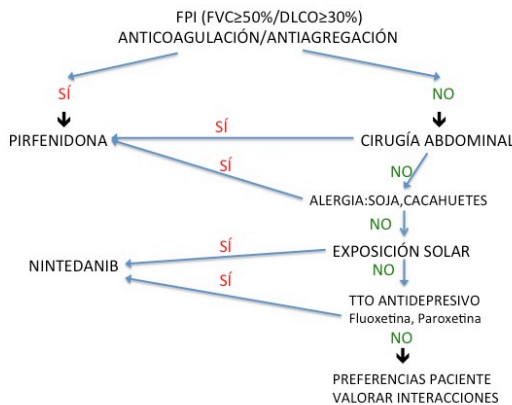


Figura 1. Protocolo de elección del tratamiento antifibrótico. FPI: fibrosis pulmonar idiopática; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono

Suspensión del tratamiento antifibrótico:

Se suspenderá el tratamiento antifibrótico en las siguientes circunstancias:

1. Falta de efectividad del mismo, definida por empeoramiento progresivo clínico, radiológico y funcional, valorado en un período mayor al año, que no sea por otra causa diferente a la de la evolución de su enfermedad. El empeoramiento funcional se define como disminución de la FVC >10% y/o de la DLCO >15%. En este caso habría que valorar iniciar tratamiento con el otro antifibrótico si se pudiese.
2. Efectos secundarios no tolerables, a pesar del tratamiento de los mismos. Habría que valorar el otro antifibrótico si se pudiese.
3. Renuncia del paciente.

Conclusión:

La FPI es una patología de diagnóstico complicado, por lo que para ello es imprescindible, en muchas ocasiones, un comité multidisciplinar o, en su defecto, una interrelación diagnóstica con otras especialidades.

Hoy en día existen tratamientos farmacológicos efectivos que prolongan la vida del paciente, aunque no detienen por completo la progresión. Sin embargo, el elevado coste de éstos obliga a hacer la elección de estos fármacos de la forma más protocolizada posible y, en el caso de valorar su suspensión, hacerlo cuando está indicado.

Bibliografía:

1. 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.
2. Valenzuela C, Iturbe D, Arias M. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Neumonías Intersticiales Idiopáticas. En: Ancochea J, Xaubet A, Agüero R. *Fibrosis Pulmonar Idiopática.* Madrid. Ed Respira. 2015; p: 13-26.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Update of the International multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-48.
4. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:64-70.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary brosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
6. Castillo D, Casanova A, Cano E, López D. Tratamiento no farmacológico de la FPI. En: Ancochea J, Xaubet A, Agüero R. *Fibrosis Pulmonar Idiopática.* Madrid. Ed Respira. 2015; p: 249-261.
7. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary brosis. *NEJM* 2014;370(22):2083-92.
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary brosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet.* 2011;377:1760-9.
9. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary brosis. *NEJM.* 2014;370(22):2071-82.