

CARTA AL DIRECTOR

FPI: Consolidando alternativas de tratamiento

C. Martín-Carbajo¹, C. Hernández González¹, C. Fernández García¹, M. Chimeno Viñas²,
L. Ramos Casado¹, P. García Carbó²

¹Servicio de Neumología; ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de La Concha. Zamora.

Rev Patol Respir. 2017; 20(3): 103-104

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática es una patología sobre la cual se está incidiendo tanto en el diagnóstico, a través de estudios acerca de las alteraciones genéticas que modifican el curso de la enfermedad, como en estudios que nos aportan diferentes alternativas en cuanto al tratamiento.

Actualmente disponemos de dos fármacos que han demostrado mejorar tanto el pronóstico de la enfermedad como la calidad de vida de los pacientes que se someten a dichos tratamientos, ellos son Pirfenidona y Nintedanib.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; Nintedanib; Pirfenidona; Antifibrótico; Inhibidor de tirosinquinasa.

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis is a pathology that is affecting both the diagnosis, through studies about genetic alterations that modify the course of the disease and studies that provide us with different treatment alternatives.

We currently have two drugs that have been shown to improve both the prognosis of the disease and the quality of life of patients who undergo such treatments, such as Pirfenidone and Nintedanib.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Nintedanib; Pirfenidona; Antifibrotic; Tyrosin kinase inhibitor.

Sr. Director:

En los últimos tiempos, los avances en Neumología han sido múltiples, en especial en lo que se refiere a técnicas diagnósticas y a alternativas terapéuticas en las diferentes patologías con las que convivimos.

Me permito resaltar diversos estudios y artículos que han sido publicados y que han demostrado una evidencia científica en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Entre ellos, se ha publicado en la *Revista de Patología Respiratoria* un artículo de Sánchez Simón-Talero y cols.⁽¹⁾ describiendo un caso clínico de un paciente de 60 años, exfumador de 30 paquetes/año, que acude a la consulta de Neumología por disnea y tos seca. Tras la realización de diferentes pruebas diagnósticas, se descartan enfermedades reumatológicas, se objetiva en la tomografía computarizada (TC) un patrón compatible con neumonía intersticial usual (NIU), por lo que se diagnostica de FPI y se inicia tratamiento con pirfenidona, que hay que sustituir a los 3 meses por nintedanib por la aparición de un exantema, a

pesar de las medidas de protección solar que el paciente ha tomado, presentando estabilidad clínica posterior y leve mejoría funcional.

La FPI es la patología más frecuente de las neumonías intersticiales, presentando en el momento del diagnóstico una evolución impredecible y muy variable. Se estima una supervivencia de 3 a 5 años desde el inicio de los síntomas.

Algunos pacientes pueden mantenerse asintomáticos hasta 2 años, aunque el patrón evolutivo más frecuente es la disnea progresiva y la aparición de insuficiencia respiratoria crónica, causa fundamental del fallecimiento. Otro grupo de pacientes que padece FPI experimenta una estabilidad clínica que alterna con períodos de exacerbaciones agudas, que producen un empeoramiento funcional muy severo y en muchos casos son fatales^(2,3).

Ante la sospecha de una FPI en un paciente joven, se debe realizar una batería de pruebas diagnósticas, incluyendo una exhaustiva historia clínica, analítica con estudio de autoinmunidad, TC de alta resolución (TCAR), pruebas de función

Correspondencia: Cristina Martín Carbajo. Servicio de Neumología. Hospital Virgen de La Concha. Avda. Requejo, 35. 49022 Zamora.
E-mail: criscarbajo@hotmail.com

Recibido: 13 de abril de 2017; *Aceptado:* 2 de agosto de 2017

respiratoria completas, test de la marcha, fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y, si fuera necesario, biopsia pulmonar, para realizar un diagnóstico de certeza de la enfermedad, haciendo diagnóstico diferencial entre patología reumatológica, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, enfermedades del colágeno, asbestosis, exposición a fármacos, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) secundaria a reflujo gastroesofágico (RGE)^(3,4).

Evidentemente, las comorbilidades asociadas a la enfermedad son factores que influyen negativamente en su curso, de las que se pueden resaltar el enfisema, RGE, síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) o la hipertensión pulmonar⁽⁵⁾.

Las últimas publicaciones relacionadas con la historia natural de la FPI apuntan a diferenciar dos grupos de pacientes, uno que sufre una evolución rápida de la enfermedad y otro que presenta una evolución lenta y progresiva. Analizando el genotipo, Boon y cols.⁽⁶⁾ han demostrado que los genes que regulan la inflamación secundaria al humo del tabaco, tales como MAPK-EGR1-HSP70, se expresan en el grupo de pacientes con enfermedad más rápidamente progresiva. En la misma dirección, Selman y cols.⁽⁷⁾ han publicado la demostración de que existe una sobreexpresión en dos genes, como son el del receptor de adenosina 2B y priminin-1/CD133, en el mismo grupo de pacientes.

La cuestión final de estos estudios y avances en la clasificación de los subgrupos de la FPI, es si ciertos perfiles genéticos pueden predecir diferentes respuestas a los diversos tratamientos, y la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para un futuro⁽⁸⁾.

Tras haber utilizado como terapias diferentes combinaciones de fármacos, tales como corticoides asociados a inmunosupresores y N-acetilcisteína (NAC), hemos llegado a la era de los antifibróticos, fármacos con dianas terapéuticas concretas, entre los que actualmente tenemos comercializados dos: pirfenidona y nintedanib.

Pirfenidona posee propiedades antiinflamatorias y antifibróticas, siendo capaz de inhibir la proliferación fibroblástica y la síntesis de proteínas y citoquinas profibrogénicas, demostrado en tres ensayos clínicos publicados entre 2011 y 2014. Tanto en los estudios CAPACITY como en el ASCEND se demostró una reducción en el deterioro de la capacidad vital forzada (FVC) y, posteriormente, un metaanálisis de los diversos ensayos también objetivó un aumento de la supervivencia de hasta un 30% comparado el grupo que recibió pirfenidona con el que recibió placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, en especial dispepsia y náuseas, seguidos de fotosensibilidad y alteración de los enzimas hepáticos. Para el control de la sintomatología gastrointestinal se puede hacer uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), aunque teniendo en cuenta que omeprazol puede interactuar con pirfenidona.

Las principales contraindicaciones para el uso de este fármaco son la hepatopatía y nefropatía graves, así como la hipersensibilidad al fármaco^(9,10).

Nintedanib es un inhibidor de los receptores de tirosinquinasa con actividad frente al factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de los fibroblastos y factor de crecimiento vascular endotelial. Está avalado por los estudios TOMORROW e INPULSIS 1 y 2, en los cuales se demuestra una reducción significativa de la caída de la FVC frente a placebo. En el estudio INPULSIS 2 además se objetivó una reducción de las exacerbaciones en el grupo del tratamiento y un menor deterioro de la calidad de vida. En cuanto al análisis de mortalidad, se realizó un estudio conjunto de datos de mortalidad de los ensayos TOMORROW e INPULSIS, en el que se obtuvo una reducción del 43% del riesgo de mortalidad en el grupo que recibió tratamiento. El efecto secundario más frecuente es la diarrea, que solo obliga a suspender la terapia en un 4-5% de los casos.

Las contraindicaciones principales para el uso de nintedanib son la hipersensibilidad al fármaco, alergia al cacahuete e insuficiencia hepática grave^(9,10).

Bibliografía

1. Sánchez Simón-Talero R, Godoy Mayoral R, Callejas González FJ, Molina Cano Á, Mayoris Almonte W, Núñez Ares A. Fibrosis pulmonar idiopática, tenemos alternativas. *Rev Patol Respir*. 2016; 19: 101-3.
2. Fernández Pérez E, Daniels DN, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. A population based study. *Chest*. 2010; 137: 129-37.
3. Martínez FJ, Safrin S, Weyker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 963-7.
4. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumología*. 2013; 49: 343-53.
5. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/ALAT Clinical Practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care Med*. 2015; 192: e3-19.
6. Boon K, Bailey NW, Yang J, Steel MP, Groshong S, Kervitsky D, et al. Molecular phenotypes distinguish patients with relatively stable from progressive idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) *PLoS One*. 2009; 4: e5134.
7. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis. *Plos ONE*. 2007; 2: e482.
8. Oak SR, Murray L, Herath A, Sleeman M, Anderson I, Joshi AD, et al. A micro RNA processing defect in rapidly progressing idiopathic pulmonary fibrosis. *Plos ONE*. 2011; 6: e21253.
9. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp Rev*. 2015; 24: 58-64.
10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *NJEM*. 2014; 370: 2071-82.