

Fibrosis pulmonar idiopática Con el blanco en la mira

Autora: María Otaola

Hospital Universitario Cemic

Correspondencia:
E-mail: mariaotaola78@gmail.com

El manejo terapéutico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) recorrió un camino de desaciertos que parecía no tener fin. Si bien es una enfermedad poco prevalente, su inevitable progresión a la insuficiencia respiratoria y su mal pronóstico a corto plazo¹ eran causas suficientes para seguir en la urgida búsqueda de tratamientos efectivos. Sin embargo, nada parecía funcionar. La falta de logros no era otra cosa que consecuencia de la poca comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.

Basados en la teoría que se trataba de una enfermedad inflamatoria, todos los agentes anti-inflamatorios e inmunosupresores conocidos hasta el momento fueron utilizados sin éxito. Aunque nunca se contó con estudios randomizados que avalen su uso, los corticoides, la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina como monodrogas y la combinación de ellas fueron todos evaluados como probables candidatos para el tratamiento. Finalmente, luego del consenso ARS/ERS del año 2000² la terapia con prednisona y azatioprina se postuló como el esquema terapéutico de primera línea. Se especuló también con que la Fibrosis Pulmonar era consecuencia de estrés oxidativo a nivel de los alveolos pulmonares ya que estudios realizados in vitro demostraron que el epitelio pulmonar de pacientes con FPI tenía niveles más bajos de glutatión³. Es así como entró en escena la N-Acetilcisteína (NAC) que, luego de resultados promisorios en el estudio IFIGENIA (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine Annual*)⁴ que se comentará posteriormente, se incorporó al tratamiento de prednisona-azatioprina consolidando el conocido “triple esquema” de la FPI. Con la sospecha que no se estaba trabajando sobre los blancos adecuados comenzó a popularizarse una nueva hipótesis patogénica que describía a la neumonía intersticial usual (NIU) como un modelo de “curación aberrante” con evidencias de daño epitelial y liberación de citocinas profibróticas como PDGF, TGF- β , TNF- α ^{5,6}. De aquí el auge de

los tratamiento antifibróticos, desde la colchicina y D- Penicilamina hasta el Interferon, Bosentan y pirfenidona, como las drogas más promisorias. El recorrido de la Pirfenidona lo analizaremos más adelante. En cambio, fue poco lo que duraron las promesas del Bosentan y el Interferon Gamma luego de resultados negativos de estudios randomizados como el BUILD-1⁷ sobre Bosentan y el ISPIRE⁸ sobre el Interferon gamma.

Si existía alguna duda que todavía no contábamos con herramientas realmente útiles para la FPI, esa duda desapareció luego del consenso del 2011⁹. El comité de dicho consenso dejó en claro que la evidencia hasta la fecha sugería que no existía tratamiento con beneficio definitivo y probado para la FPI. Se decidió, por lo tanto, hacer recomendaciones en contra, con grados variables de fortaleza, de la mayoría de las terapias utilizadas hasta el momento. Existían drogas en estudio sobre las cuales no se realizó recomendación, pero básicamente una recomendación débil en contra es lo mejor que se logró para algunas drogas disponibles. Esto significaba que esas drogas no debían ser utilizadas en la mayoría de los pacientes con FPI pero podía ser una elección razonable para una minoría. Los tratamientos que tuvieron esta “favorable” recomendación fueron la combinación de NAC, azatioprina y prednisona, la anticoagulación, la N-Acetilcisteína como monodroga y la pirfenidona. Las dos primeras hubo que descartarlas inmediatamente de la lista luego de alertas del National Institute of Health (NIH) ese mismo año sobre resultados preliminares de dos estudios randomizados llevados a cabo con esos tratamientos. Estos estudios fueron publicados en el año 2012. El primero de ellos, el PANTHER-IPF (*Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*)¹⁰, se trataba de un estudio randomizado, doble ciego donde a los pacientes con FPI de moderada a severa se los asignaba a unas de 3 ramas de tratamiento: combinación de prednisona,

azatioprina y NAC, NAC sola o placebo. Cuando el estudio había reclutado el 50% de los pacientes se llevó a cabo un análisis interino que demostró que los pacientes en la rama de terapia combinada tuvieron una mayor tasa de mortalidad (8vs 1 p = 0.01) y hospitalizaciones (23 vs 7, p < 0.001) que el grupo placebo. Estos resultados, sumados a la falta de evidencia de beneficio clínico o fisiológico con la terapia combinada llevó a la suspensión de esta rama luego de 32 semanas de seguimiento. El estudio con las 2 ramas restantes, N-Acetilcisteína y placebo, continuó. El otro estudio¹¹ que colaboró en la reducción de opciones terapéuticas fue el que evaluó a la Warfarina para el tratamiento de pacientes con FPI progresiva. En este estudio se asignaba a los pacientes a recibir Warfarina o placebo por un tiempo programado de 48 semanas. De la misma manera que en estudio PANTHER-IPF, un comité de seguridad dio por terminado el estudio cuando 145 de los 256 sujetos planeados estaban enrolados, debido a una baja probabilidad de beneficio y un aumento en la mortalidad (14 vs 3, p = 0.005) en el grupo tratado.

Y así llegamos al 2014, donde el New England Journal of Medicine publica, en su número del 29 de mayo, no uno sino 3 nuevos estudios en relación al tratamiento de la FPI. ¿Significa esto un cambio de rumbo de nuestro desafortunado recorrido? Es muy probable que así sea, aunque no se trate de cambios drásticos. Lo que es seguro que estos 3 estudios han respondido a muchas preguntas que aun estaban sin respuesta y han sembrado algo de esperanzas. En este mismo número de la Revista la Dra Tabaj realizó una excelente revisión bibliográfica sobre estos tres estudios.

Uno de ellos es la continuación del estudio PANTHER-IPF¹². Luego de la suspensión de la rama de tratamiento combinado continuaron las ramas de N-Acetilcisteína y placebo. Finalmente íbamos a conocer si la bien ponderada NAC sola tenía algún rol en el tratamiento de la FPI. La buena reputación de la NAC comenzó luego del estudio IFIGENIA⁴ donde se comparó prednisona, azatioprina y NAC contra prednisona azatioprina sola (asumiendo que la prednisona y azatioprina era el estándar de tratamiento, a pesar de la falta de evidencia). En este estudio se observó una menor caída de la capacidad vital forzada (CVF) y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en los pacientes tratados con NAC, aunque no se observaron beneficios a nivel de la

sobrevida (ya que el estudio no tenía el suficiente poder para demostrar cambios en mortalidad). Lo cierto es que debido a sus relativos bajos costos y el perfil de seguridad estos resultados modestos fueron suficientes para que la NAC fuera ampliamente aceptada. Mas aun, luego de los resultados negativos de la rama con prednisona y azatioprina y sin evidencias claras de beneficios para drogas en estudio era lo único que teníamos para ofrecer y no dejábamos de “hacer algo” por el paciente. Sin embargo, ya no existen más excusas para continuar con su prescripción. Esta publicación de la segunda parte del estudio PANTHER-IPF¹² deja pocas dudas que la NAC no tiene beneficios sobre la función pulmonar, la mortalidad, la frecuencia de exacerbaciones, tiempo de progresión de la enfermedad y otras variables analizadas cuando se la compara contra placebo. Sin embargo, la ausencia de beneficio en el tratamiento no significa que esto no sea un avance para la enfermedad. Un trabajo bien diseñado, randomizado, con rama placebo nos terminó de confirmar que las drogas que estábamos utilizando hasta el momento no son útiles. Hay que buscar por otros caminos.

La última de las 4 drogas de la lista de “recomendadas débilmente” era la pirfenidona. La pirfenidona tiene efecto antifibrosante sin un claro mecanismo de acción. Sin tan buena aceptación como la NAC debido a sus costos y sobre todo su disponibilidad, la pirfenidona estaba, por lo menos, haciendo las cosas bien. Se estaba midiendo en estudios randomizados hace ya muchos años. Un estudio japonés¹³ demostró una reducción en la declinación de la CVF y mejoría de la supervivencia. Los estudios CAPACITY (*Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes*)¹⁴, 004 y 006 tuvieron, en cambio, resultados contradictorios. En uno de estos 2 estudios (el 004) se observó una menor caída de la CVF con altas dosis de Pirfenidona y una tendencia a la disminución de la mortalidad, pero no así en el estudio 006. Por esta razón la Food and Drug Administration (FDA) no aprobó su uso en Estados Unidos y solicitó a realización de un nuevo estudio randomizado, el 4to, para su aprobación, el estudio ASCEND¹⁵. Sin embargo, en gran parte del mundo, incluido nuestro país, la pirfenidona comenzó a utilizarse. En Argentina lo hizo bajo un programa de farmacovigilancia, pero la realidad es que estábamos esperando con ansias el resultado

de este estudio. El estudio ASCEND consolidó los resultados positivos de los ensayos previos.

El end point primario fue evaluar la tasa de declinación de la CVF en porcentaje de predictivo entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo a las 52 semanas de seguimiento. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0.001$). Sin embargo, no fue expresada en porcentajes de predictivo sino en ml. Este dato tampoco se encuentra en el material suplementario ni se puede calcular (ya que la CVF basal esta expresada solo en porcentaje de predictivo y no en ml) y hablar de una caída en ml, de 428 en el grupo placebo y 235 en el grupo tratado con una diferencia de 193 es más difícil de poner en contexto clínico. De todas maneras entendemos que esta caída no sólo tiene una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento sino que también es relativamente elevada en ambos grupos. Este hallazgo puede ser consecuencia que se incluyeron pacientes severos con una CVF promedio de 68% y con un 22% de los pacientes con DLCO entre el 30 y 35%. Esto fue justamente uno de los objetivos planteados cuando se modificaron los criterios de inclusión de los estudios CAPACITY, que incluyó pacientes con DLCO desde 35%. En este estudio se extendió el criterio de DLCO para tener pacientes con mayor riesgo de progresión y esto se refleja en caídas tan elevadas de CVF al año. Si el tratamiento es más útil en esta población (de pacientes con FPI progresiva o severa) que en pacientes con enfermedad más leve todavía no queda claro. Quizá sería útil seguir “exprimiendo los datos” y ver si en análisis de subgrupos divididos según CVF y DLCO basal (ya que el rango de 50 a 90% y 30 a 90% respectivamente es muy amplio) estas diferencias entre grupos de tratamiento aumentan o se aminoran. Pero la realidad es que aún no contamos con esta información.

La otra manera de expresar el end point primario fue con la proporción de pacientes con una declinación mayor a 10 puntos del porcentaje de la CVF o pacientes fallecidos. Esto fue también estadísticamente significativo con una reducción en un 47.9% en el grupo tratado con pirfenidona comparado con placebo. Este es un dato que habla por sí solo. Incluso, se ha concluido con suficiente evidencia que la caída de 10 puntos de la CVF en el seguimiento es una caída clínicamente significativa y es un buen subrogante de mortalidad^{16,17}.

En la perspectiva publicada en esta revista por el Dr. Curbelo¹⁸ se aborda este tema. Por último, en este estudio se observó una diferencia significativa en el test de marcha de 6 minutos y la progresión libre de enfermedad, pero no en el score de disnea ni en la tasa de mortalidad entre el grupo tratado con pirfenidona y placebo. Y en el análisis conjunto del ASCEND con los estudios CAPACITY también hubo una diferencia significativa a favor de la pirfenidona en cuanto a las muertes por cualquier causa.

En conclusión, si bien son modestos los resultados y no se ha logrado demostrar diferencias en la mortalidad en este estudio individual, creo que tenemos evidencia suficiente para considerar a la pirfenidona como un fármaco útil. Nos seguirá dando satisfacciones o nos decepcionará en los próximos años cuando tengamos más experiencia con su uso, ya que mientras tanto es la herramienta más fuerte con la que contamos.

El tercer y último artículo es el que resume dos estudios clínicos randomizados de fase 3 (el INPULSIS-1 e INPULSIS-2) sobre la eficacia y seguridad del Nintedanib¹⁹. El Nintedanib es un inhibidor intracelular de varias Tirosina Kinasas (TK). Aquí nuevamente el objetivo primario fue evaluar la tasa de declinación de la CVF al año. En estos estudios los resultados se expresan en ml y en porcentajes de predictivo. En el INPULSIS-1 la caída de la CVF fue de 2,8 y 6% para el grupo tratado con Nintedanib y placebo respectivamente y en INPULSIS-2 esta caída fue de 3,1 y 6,2% para los mismos grupos. En ambos casos la diferencia fue de 3,1% (con una $P < 0.001$). Expresado en ml la caída anual para la CVF fue de 114 en el grupo tratado con Nintedanib y 239 ml en el grupo placebo (con una diferencia de 125ml) en INPULSIS-1 y 113.6 ml en el grupo nintedanib y 207ml en el grupo placebo (diferencia de 93.7ml) en el INPULSIS-2. Esta diferencia impresiona más modesta, pero no deja de ser significativa. Como señala el Dr. Hunninghake, autor de la editorial²⁰ publicada en el mismo número del New England Journal of Medicine donde se publicaron los 3 estudios, esta tasa de caída más baja que la observada en el estudio ASCEND es consecuencia de la inclusión de pacientes más leves en los presentes estudios (CVF basal de 79 y 68% en los INPULSIS y ASCEND respectivamente). En cuanto a los objetivos secundarios no se demostraron cambios en el tiempo hasta la primera exacerbación (en el INPULSIS 2 sí, pero no en el INPULSIS 1 ni el

análisis conjunto de ambos estudios), en el puntaje del SGRQ, ni en muertes por cualquier causa o por causa respiratoria.

Merece una atención especial el hallazgo de eventos adversos de los estudios INPUSIS. Si bien el más frecuentemente observado fue la aparición de eventos gastrointestinales, principalmente diarrea, con una diferencia significativa entre el grupo tratado con Nintedanib y el grupo placebo, la elevación de enzimas hepáticas y los eventos cardíacos isquémicos también fueron observados en un mayor porcentaje de pacientes tratados. Se desconoce por el momento el significado clínico de estos hallazgos pero deberán ser evaluados y debemos tenerlos presentes cuando estemos en la curva de aprendizaje en el uso de esta droga. Por el momento, no es parte de la práctica habitual de un neumólogo la prescripción de drogas biológicas, con la excepción del Rituximab que se utiliza en caso enfermedades intersticiales refractarias o vasculitis. Es por ello que deberemos ser cautos hasta que se termine de definir por completo su perfil de seguridad.

Creo que estamos en condiciones de concluir que estas tres publicaciones han significado un avance en el manejo terapéutico de la Fibrosis Pulmonar Idiopático. Como se mencionó anteriormente, no en todos los casos se encontraron efectos beneficiosos de las drogas en estudio. En el caso de la N-Aceticisteina simplemente sirvió para concluir que finalmente la misma no es una opción terapéutica. En el caso de la Pirfenidona y el Nintedanib las perspectivas son más promisorias. Pero más alentador que los resultados en particular, es la certeza que estamos trabajando sobre los blancos adecuados. Los avances son consecuencia de la mayor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, entendiéndola ahora como la resultante de daño epitelial y un proceso de curación aberrante. Con el blanco en la mira tenemos ahora seguramente un camino con muchos más aciertos por recorrer.

Bibliografía

- Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 517-25.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(2): 370-2.
- Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2229-42.
- Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med* 2004; 25(4): 749-58.
- Barkauskas CE, Noble PW. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 7. New insights into the cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306(11): 987-96.
- King TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 75-81.
- Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341(17): 1264-9.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788-824.
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1968-77.
- Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 88-95.
- Martinez FJ, de Andrade J a, Anstrom KJ, King TE, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2093-101.
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 1040-7.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760-9.
- King 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(22): 2083-92.
- Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(5): 538-42.
- Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108(2): 305-10.
- Curbelo P. Monitoreo del tratamiento en fibrosis pulmonar idiopática: CVF o DLCO? *Rev Am Med Resp* 2014; 14(1): 7-9.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071-82.
- Hunninghake GM. A new hope for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2142-3.