



Actualización en fibrosis pulmonar idiopática

Perspectivas en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

Ferran Morell* y Ana Villar

Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes)

RESUMEN

Palabras clave:
Fibrosis pulmonar
Fármacos
N-acetilcisteína
Pirfenidona

Después de las tres revisiones Cochrane realizadas en los últimos diez años, se ha demostrado que la mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo con corticosteroides, inmunomoduladores y antifibróticos muestran resultados no concluyentes para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Hasta la fecha, pirfenidona es el único fármaco que en ensayos clínicos controlados ha demostrado eficacia contrastada en el tratamiento de esta enfermedad. Otros fármacos se están ensayando en la actualidad, lo que ofrece una perspectiva optimista para el tratamiento futuro de esta entidad.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Future prospects in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

BSTRACT

Keywords:
Pulmonary Fibrosis
Drugs
N-acetylcysteine
Pirfenidone

After the three revisions done by Cochrane for the last ten years, it has been demonstrated that most of the clinical assays performed with corticosteroids, immunomodulators and antifibrotic drugs have shown inconclusive results for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. To date, only pirfenidone has proved to have significant efficacy in controlled clinical trials in the treatment of this disease. At present, a large number of new drugs are being tested, which offers a new perspective in some ways optimistic concerning the future treatment of this disease.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) ha adquirido una mayor precisión en su diagnóstico desde la publicación de los Consensos de la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) en el año 2000¹. De hecho, hasta la publicación de esta normativa diagnóstica, la eficacia de los tratamientos que se habían aplicado en esta entidad son difíciles de evaluar, ya que es posible que se hubiese diagnosticado a algunos pacientes como afectados de una FPI, cuando el verdadero diagnóstico podría haber sido el correspondiente a otra entidad dentro del grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales.

En cualquier caso, en el año 2003 Rickeldi et al² publicaron los resultados de la revisión Cochrane que estos autores habían realizado sobre los tratamientos con corticosteroides que se habían aplicado hasta entonces en la FPI. Se demostró una ausencia de eficacia de este

tratamiento y se concluyó que los corticosteroides no solamente no eran beneficiosos, sino que perjudicaban a nivel muscular, óseo, etc. a los pacientes con FPI que recibían este tratamiento. En el año 2005, este mismo grupo publicó una nueva revisión Cochrane que abarca el período 1996-2003, sobre la eficacia de los fármacos inmunomoduladores en el tratamiento de la FPI³. Se revisaron 59 estudios, siendo la conclusión final de los autores que no se justificaba el uso de ninguno de los fármacos ensayados por su falta de efectividad. Recientemente, Spagnolo et al⁴ revisaron y publicaron en el año 2010 una nueva revisión Cochrane sobre los ensayos clínicos realizados con diferentes fármacos que cumplían los criterios de ser aleatorizados, realizados a doble o a simple ciego y de tener un seguimiento adecuado en al menos el 90% de los pacientes enrolados; asimismo, debían haber controlado la supervivencia o el intervalo libre de enfermedad (*hazard*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmorell@vhebron.net (F. Morell).

ratio) entendido como mortalidad o progresión de la enfermedad, comparando la experimentada en el grupo tratado con la del grupo control: si el resultado era > 1 se concluía que había habido un beneficio en el grupo tratamiento, y si era < 1 , es decir, mejor el placebo, se concluía que el fármaco era inefectivo. Finalmente se incluyeron 15 estudios que cumplían los criterios mencionados, algunos de estos estudios se habían realizado previamente a la publicación de los Consensos ATS/ERS¹, como el estudio con ciclofosfamida + prednisona⁵, el realizado con azatioprina + prednisona⁶, los 2 estudios con colchicina⁷ y el estudio con interferón gamma⁸. Excepto este último, todos ellos demostraron ser negativos o inefectivos.

El resto de los ensayos clínicos que cumplían los criterios de calidad tenían ya al inicio un diagnóstico de FPI siguiendo los criterios de los consensos ATS/ERS¹: interferon gamma-1 beta⁹; INSPIRE, también con interferón¹⁰; anticoagulantes + prednisona¹¹; pirfenidona¹²; N-acetilcisteína (NAC) + azatioprina + prednisona (IFIGENIA)¹³; etanercept¹⁴; imatinib¹⁵; bosentan (BUILD 1)¹⁶, y pirfenidona (Capacity 1 o 006) y (Capacity 2 o 004). Estos 2 estudios con pirfenidona se publicaron de manera conjunta por Noble et al¹⁷ posteriormente a esta revisión Cochrane. De todos estos fármacos, el que la Cochrane valoró como efectivo es la pirfenidona.

El último estudio original con pirfenidona y publicado en el año 2010 fue realizado por Taniguchi et al¹⁸ siendo el resultado positivo. De todos estos estudios revisados, únicamente habían mostrado alguna efectividad el realizado con anticoagulantes + prednisona¹¹ (si bien un estudio posterior, el ACE-IPF, aún no publicado, no ha podido comprobar este efecto positivo), el realizado con N-acetilcisteína + azatioprina + prednisona¹³ y los realizados por Azuma et al con pirfenidona¹², el Capacity 2 con pirfenidona¹⁷ y, como hemos dicho, el realizado por Taniguchi et al también con pirfenidona¹⁸.

Posteriormente a la revisión Cochrane 2010 se van conociendo los resultados de otros estudios que desafortunadamente han sido negativos: bosentan (BUILD 1¹⁶, BUILD 2¹⁹, BUILD 3²⁰); ambrisentan (ARTEMIS-IPF)²¹; Macitentan, estudio que hubo que retirar por falta de efectividad²², y sildenafil²³.

Muy recientemente se ha publicado el estudio TOMORROW²⁴, con el fármaco BIBF 1120, un potente inhibidor intracelular de la tirosinkinasa, un estudio fase 2 que a la dosis de 150 mg/12 h mostró una tendencia positiva a la reducción de la pérdida de capacidad vital forzada (FVC) ($p < 0,06$), con menos exacerbaciones y mejor preservación de la calidad de vida. Actualmente está en marcha un nuevo estudio en fase 3 con este fármaco (ver BHIPI 11993401).

En la tabla 1 relacionamos algunos de los estudios que se están llevando acabo en FPI. Así pues podemos mantener una buena dosis de esperanza en el tratamiento de la FPI, puesto que son muchos los fármacos y, por lo tanto, la inversión económica que se está realizando en el intento de la solución de esta enfermedad.

Vale la pena resaltar que hasta la actualidad algunos expertos prescribían un tratamiento en la FPI con azatioprina (+ prednisona), conducta que estaba sustentada por un único estudio aleatorizado (Raghu et al)⁶ realizado en 14 pacientes en tratamiento con azatioprina + prednisona frente a 13 pacientes con placebo, en el que únicamente se comprobó una mejoría marginal de la supervivencia a los 9 años, al ajustar por edad, y una tendencia a la mejoría de la oxigenación. El estudio PANTHER-IPF, que se espera que se publique en el año 2013²⁵ y realizado con el fin de confirmar o no aquellas mejorías, demostró, no sólo falta de eficacia con este tratamiento, sino que los pacientes que realizaban la triple combinación azatioprina + prednisona + NAC empeoraron más que los del grupo placebo.

En definitiva, por lo tanto, tras los ensayos clínicos que se han realizado hasta la actualidad, el tratamiento actual recomendado se limita a dos fármacos: la NAC (n-acetil-cisteína) y la pirfenidona. No obstante, no existe evidencia científica que la NAC en monoterapia sea eficaz para el tratamiento de la FPI. En el estudio IFIGENIA, se administraba junto con prednisona y azatioprina, sin grupo placebo¹³. En

Tabla 1
Estudios en desarrollo

N-acetilcisteína frente a placebo
Inhibidores de la tirosinkinasa (BHIPI 11993401)
CNT 0880 (CENTOCOR)
Riociguat (Bayer)
SAR156597 (Sanofi-Aventis)
FGCL-3019-049 (Fibrogen)
Losartan (SunCoast CCOP)
Varios estudios con pirfenidona (v. texto)
Neumocitos tipo II
Células madre mesenquimales
Thalidomida (terminado)

un estudio abierto con NAC, solamente se incluyeron 18 pacientes, por lo que no se puede valorar con certeza su eficacia²⁶.

En la actualidad sigue el estudio PANTHER-IPF únicamente en su rama NAC frente a placebo, en un intento de dilucidar el papel que deberá tener este fármaco en el tratamiento futuro de la FPI.

Un estudio recientemente publicado realizado con NAC inhalada durante 48 semanas mostró algún beneficio: estabilidad de la FVC en el subgrupo de pacientes que tenían al inicio una FVC $< 95\%$ y en un subgrupo con un DLCO inicial $< 55\%$, aunque se precisan más estudios para evaluar su verdadera eficacia²⁷.

Los estudios con pirfenidona se iniciaron con el realizado por Azuma et al y publicado en el año 2005¹². En este ensayo clínico se comprobó en el grupo tratado con pirfenidona, un menor empeoramiento de la capacidad vital (CV) ($p < 0,03$) y una mejoría en la menor SaO₂ Hb obtenida en la prueba de caminar 6 min. Además fue muy llamativo observar que mientras en el grupo placebo se registraron durante el estudio un 14% de exacerbaciones (3/35), en el grupo pirfenidona no se registró ninguna exacerbación (0/72), lo que condujo al comité ético a recomendar detener el estudio (según algunos expertos demasiado prematuramente) y facilitar el fármaco a todos los pacientes.

Los 2 siguientes estudios con pirfenidona, el Capacity 004 y el Capacity 006, publicados conjuntamente¹⁷, son 2 ensayos casi idénticos, el 004 se realizó con 2 dosis del fármaco (2.403 mg/día y 1.197 mg/día) frente a placebo, mientras que el 006 se realizó con una única dosis de pirfenidona, 2.403 mg/día frente a placebo. El Capacity 004 demostró una efectividad significativa en la disminución de la pérdida del CV ($p < 0,001$ con la dosis de 2.403 mg) frente al placebo a lo largo de todo el estudio. Este efecto positivo no se obtuvo en el 006, lo que en los análisis posteriores del estudio se interpretó que había sido debida a que los pacientes del grupo control no se comportaron, en cuanto a su pérdida de CV, como se esperaba por la experiencia comprobada en otros pacientes controles de FPI; en efecto, su pérdida de CV a lo largo del estudio fue menor de lo esperado, lo que explicaría el porqué no hubo diferencias entre el grupo tratado y este grupo placebo. Tomados los datos en el conjunto de todos los pacientes incluidos en los estudios 004 y 006, las diferencias sí fueron positivas al demostrar, en los pacientes tratados con pirfenidona, una menor disminución de la CV a lo largo de todo el tiempo; resultados similares se obtuvieron en la supervivencia (intervalo libre de enfermedad): $p = 0,023$ a las 72 semanas en el estudio 004, lo que se traduce en una reducción del 36% en el riesgo de muerte o progresión, y $p = 0,025$ al juntar los datos conjuntos de los estudios 004 y 006. También se incrementó la distancia recorrida en la prueba de caminar 6 min, que mejoró significativamente (de $p < 0,042$ a $p < 0,001$ desde la semana 24 a la 72), siempre con los datos conjuntos de los estudios 0,04 y 0,06.

En Japón, la pirfenidona está comercializada desde el año 2008. La EMA aceptó la comercialización de pirfenidona en Europa para el tratamiento de la FPI leve-moderada, en febrero de 2011 y en estos mo-

mentos está ya en el mercado en Alemania, Austria, Noruega y Dinamarca. La agencia americana Food and Drugs Administration (FDA) solicitó un nuevo estudio, que ya se está realizando, con el fin de confirmar la eficacia de la pirfenidona antes de autorizar su comercialización en los Estados Unidos.

En el momento actual, según nuestra información, se están realizando otros estudios con pirfenidona: PIPF-002, un estudio en fase II de seguimiento, actualmente en su octavo año; el estudio PIPF 016, un estudio en fase III que es el solicitado por la FDA y que se está llevando a cabo en Estados Unidos y Australia; el PIPF 017 solicitado por la EMA para estudio de la farmacogenética del fármaco en 25 sujetos sanos; el PIPF 012 (RECAP), que es un estudio de seguridad que se está realizando mediante el seguimiento de 603 pacientes con FPI, y finalmente el estudio PIPF-025 (PASSPORT) que es un fase IV poscomercialización, también un estudio de seguridad que se realizará en unos 100 centros hasta que se llegue a 1.000 pacientes con FPI.

Finalmente resaltamos un reciente estudio de Azuma et al²⁸, que reevaluando el estudio con pirfenidona en fase III de Taniguchi et al¹⁸, comprueba que los pacientes que respondieron mejor al fármaco fueron los que tenían una CV% \geq 70% y una SaO₂ Hb < 90% durante la prueba de la marcha de los 6 minutos; es decir, los que tenían al inicio una alteración de la función más leve, aunque la SaO₂ Hb estuviese por debajo de 90% durante la prueba de caminar. En caso de confirmación de estos datos, que por otra parte entran dentro de la lógica, podremos concluir que se debe hacer un esfuerzo en diagnosticar a los pacientes en sus fases precoces, y ante la mínima sospecha de fibrosis pulmonar se debería remitir al paciente a un centro de referencia para que, una vez realizado el diagnóstico preciso de FPI, se inicie cuanto antes el tratamiento correspondiente.

Conflicto de intereses

El Dr. Ferran Morell forma parte del Advisory Board de Intermune y participó en el Symposium SEPAR 2011 sobre fibrosis pulmonar patrocinado por Intermune.

La Dra. Ana Villar declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002880.
- Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003134.
- Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD003134.
- Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1989;44:280-8.
- Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:291-6.
- Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:220-5.
- 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;341:1264-9.
- Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2004;350:125-33.
- King TE, Alberca C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma 1-b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomized, placebo, controlled trial. *Lancet.* 2009;374:222-8.
- Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128:1475-82.
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1040-7.
- Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2229-42.
- Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:948-55.
- Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:604-10.
- King TE Jr, Behr J, Brown KK, Du Bois RM, Lancaster L, De Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:75-81.
- Noble PW, Alberca C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377:1760-9.
- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35:821-9.
- Swigris JJ, Brown KK. Evaluation of bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2:315-21.
- BUILD 3. Open label extension study in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis who completed Protocol AC-052-321. *Clinical Trials.gov.*
- ARTEMIS-PH - Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Trials.gov* processed this record on February 14, 2012.
- Matitentan. Safety and tolerability study of Matitentan in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Trials.gov.*
- Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363:620-8.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1079-87.
- McGrath EE, Millar AB. Hot off the breath: triple therapy for idiopathic pulmonary fibrosis—hear the PANTHER roar. *Thorax.* 2012;67:97-8.
- Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1897-901.
- Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, et al; and the Japan NAC Clinical Study Group. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2012. [Epub ahead of print].
- Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res.* 2011;12:143.