

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ANTIFIBRÓTICOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA PROGRESIVA ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS.

Lydia Montolio<sup>1</sup>, Javier Narváez<sup>2</sup>, Juan José Alegre<sup>1</sup>, Vanesa Vicens<sup>3</sup>, Lurdes Planas Cerezal<sup>3</sup>, Susana Herrera Lara<sup>4</sup>, María Guadalupe Bermudo<sup>3</sup>, Joan M Nolla<sup>2</sup>, María Molina Molina<sup>3</sup>

Servicios de Reumatología<sup>1</sup> y Neumología<sup>4</sup>. Hospital Universitario Dr Peset, Valencia.

Servicios de Reumatología<sup>2</sup> y Neumología<sup>3</sup>, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante de rescate con antifibróticos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) progresiva asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS).

**Material y métodos:** Estudio observacional abierto en pacientes con EPID-EAS progresiva a pesar del tratamiento con GLC e inmunosupresores. Los criterios para definir una EPID como progresiva fueron: 1) empeoramiento  $\geq 10\%$  en la %pCVF y/o  $\geq 15\%$  en la %pDLCO durante el seguimiento, o 2) deterioro del 5-10% en la %pCVF o  $< 15\%$  en la %pDLCO con empeoramiento de la disnea y/o progresión de las lesiones en el TCAR torácico.

**Resultados.** Hasta el momento se han tratado con antifibróticos a 32 pacientes, cuyas principales características se resumen en la *Tabla 1*.

Todos los enfermos habían recibido tratamiento previo con FAMEsc (100%) + GLC (84%) y/o agentes biológicos (66%), a pesar de lo cual presentaron un deterioro clínico y funcional durante el seguimiento (Delta pre-tratamiento [media]: -11.9 en la %pCVF, -10.4 en la %pDLCO y -32.3 metros en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos).

Once (34%) pacientes recibieron pirfenidona y 21 (66%) nintedanib, en todos los casos en combinación con un FAMEsc (mayoritariamente micofenolato) y/o un agente biológico (principalmente rituximab; ver tabla 1). La intolerancia digestiva (frecuente en pacientes mayores y/o con bajo peso) obligó a disminuir la dosis de antifibrótico (nintedanib 100 mg/12 horas o pirfenidona 1602 mg/día) en 10 (31%) enfermos.

El tiempo medio de seguimiento tras instaurar el tratamiento antifibrótico fue de 15 meses (rango:1-70). Al final del período de seguimiento, 26 de los 32 pacientes (81%) continuaban en tratamiento. En 4 pacientes (12.5%) la terapia fracasó, precisando trasplante pulmonar en 2 casos (a los 7 y a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento antifibrótico, respectivamente), mientras que en los otros 2 se optó por un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (tras 13 y 23 meses de tratamiento). En dos pacientes (6%) el tratamiento con pirfenidona se suspendió definitivamente por efectos adversos (alteración grave de las pruebas hepáticas en 1 caso, y dolor de cabeza y mareos sin mejoría de la tolerancia al disminuir la dosis en el otro).

A la hora de cuantificar el grado de respuesta en los pacientes que continuaban en tratamiento, sólo se incluyeron en el análisis de eficacia a los 20 que llevaban  $\geq 6$  meses de terapia. La evolución de las variables de eficacia analizadas se muestran en las *Tablas 2 y 3*.

Globalmente, al final del período de seguimiento se consiguió revertir el deterioro de las pruebas funcionales en estos pacientes (Delta pre- y post tto: %pCVF: -11.9  $\rightarrow$  +9.57,  $p=0.005$ ; %pDLCO: -10.4  $\rightarrow$  +11.87 %pDLCO,  $p=0.031$ ; Walking test: -32.3  $\rightarrow$  +33.5,  $p=0.042$ ) con una estabilización de la %pCVF y la %pDLCO en la mayoría de los casos.

La frecuencia de efectos adversos fue del 45%, pero sólo motivo la retirada definitiva del tratamiento en 2 pacientes (6%). La alteración de pruebas hepáticas obligó a suspender temporalmente el tratamiento en otros 2 casos, optándose en estos casos por cambiar de antifibrótico. El perfil de efectos adversos fue similar al ya conocido en FPI. Ninguno de los pacientes falleció durante el seguimiento.

**Tabla 1.** Características de los pacientes.

<b>Sexo</b> (Mujeres/ varones)	20 (62.5%) / 12 (37.5%)
<b>Edad</b> (media $\pm$ DE), años	59.5 $\pm$ 12
<b>Diagnósticos</b>	15 (Difusas 9 / Limitadas 5)
Esclerosis sistémica	6
Artritis reumatoide	5
Neumopatía intersticial con características autoinmunes (IPAF)	2
Sd. de Sjögren primario	1
Sd antisintetasa	1
LES	1
Sarcoidosis	1
Vasculitis c-ANCA +	1
Espndilitis anquilosante	1
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad</b> (mediana y rango intercuartílico 25-75%), años.	3 (IQR: 2-8.5)
<b>Tiempo de evolución de la EPID</b> (mediana y rango intercuartílico 25-75%), años.	2.9 (IQR:2.6-9)
<b>Patrón EPID.</b>	
NIU	16 (50%)
NINE fibrótica	9 (29%)
Patrón combinado fibrosis-enfisema	3 (9%)
NO+NINE	1 (3%)
Fibroelastosis	1 (3%)
EPID fibrosante con clasificable	2 (6%)
<b>T</b>	
<b>tratamientos previos</b> (los pacientes podían haber recibido más de 1).	
Glucocorticoides	27 (84%)
Inmunosupresores	32 (100%)
Micofenolato	19 (59%)
Azatioprina	7 (22%)
Ciclofosfamida (bolus IV)	5 (16%)
Leflunomida	5 (16%)
Metotrexato	1 (3%)
Tacrolimus	1 (3%)
Dolquine	1 (3%)
<b>Rituximab</b>	15 (47%)
Número de ciclos de RTX (media $\pm$ DE)	3.5 $\pm$ 2.9 (rango, 1-10)
<b>Otros biológicos</b>	6 (19%)
Abatacept / Tocilizumab /Infliximab	3/2/1
<b>Tratamiento concomitante administrado con el antifibrótico</b>	
<b>Glucocorticoides</b>	13 (40%)
<b>Inmunosupresores</b>	26 (81%)
Micofenolato	21 (66%)
Leflunomida	3 (9%)
Azatioprina	1 (3%)
Dolquine	1 (3%)
<b>Biológicos</b>	13 (41%)
Rituximab	12 (37.5%)
Abatacept	1 (3%)

**Tabla 2 y 3.** Evolución de las variables de eficacia.

	Pre-tto (media $\pm$ DE)	Post-tto (media $\pm$ DE)	Delta (media)	p
%pCVF	70 $\pm$ 17.6	82.4 $\pm$ 16.9	+ 9.57	0.005
%pDLCO	44.2 $\pm$ 10.	45.1 $\pm$ 10.7	+ 11.87	0.236
Walking, metros	386 $\pm$ 90	432 $\pm$ 59	+ 33.47	0.035

	%pCVF (N=20)	%pDLCO (N=20)	TACAR (N=7)
<b>Mejoría</b>	8 (40%)	1 (5%)	0 (0%)
<b>Estabilización</b>	10 (50%)	17 (85%)	5 (71.5%)
<b>Empeoramiento</b>	2 (10%)	2 (10%)	2 (28.5%)

**Conclusión:** En base a nuestra experiencia preliminar, el tratamiento de rescate con fármacos antifibróticos parece ser eficaz en pacientes con EPID-EAS progresiva a pesar del tratamiento antiinflamatorio/inmunosupresor.