

ANTIFIBRÓTICOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL DE 57 PACIENTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA



Belén Atienza-Mateo¹, Ana Serrano-Combarro¹, María Martín López², Santos Castañeda³, Rafael B. Melero-Gonzalez⁴, Jesús Loarce Martos⁵, Natalia Mena Vázquez⁶, Carmen Carrasco-Cubero⁷, Carolina Díez Morrondo, David Castro Corredor⁹, Tomás Ramón Vázquez Rodríguez¹⁰, Andrea García Valle¹¹, Gema Bonilla¹², Marina Rodríguez López¹³, Juan Ramón de Dios¹⁴, Libe Ibarrola¹⁵, Carmen Gonzalez Montagut¹⁶, Sergi Ordoñez¹⁷, Anahy M^a Brandy-García¹⁸, Fernando Lozano Morillo¹⁹, María López Lasanta²⁰, Cristina Campos²¹, Marta Garijo-Bufort²², Ivette Casafont-Solé²³, Mónica Calderón-Goercke²⁴, Carlota Iñiguez Ubiaga²⁵, Francisco Ortiz-Sanjuán²⁶, Emilio Giner-Serret²⁷, Ignacio Braña Abascal²⁸, Bryan Josué Flores-Robles²⁹, Mireia Moreno³⁰, Diego Ferrer³¹, y Ricardo Blanco¹

¹Reumat., HU Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander ²Reumat., HU 12 de Octubre, Madrid ³Reumat., H U La Princesa, Madrid ⁴Reumat., CHU de Vigo, Vigo ⁵Reumat., H U Ramón y Cajal, Madrid ⁶Reumat., H Regional de Málaga, Málaga ⁷Reumat., CHU Infanta Cristina, Badajoz ⁸Reumat., H de León, León ⁹Reumat., HGU de Ciudad Real ¹⁰Reumat., CHU de Ferrol ¹¹Reumat., CAU de Palencia, Palencia ¹²Reumat., HU La Paz, Madrid ¹³Reumat., HCU de Santiago ¹⁴Reumat., HU Araba, Vitoria ¹⁵Reumat., HU de Navarra, Pamplona ¹⁶Reumat., HCU de Valladolid ¹⁷Reumat., H Arnau de Vilanova, Lleida ¹⁸Reumat., HU Cabueñes, Gijón ¹⁹Reumat., HCD Gómez Ulla, Madrid ²⁰Reumat., HU Vall d'Hebron, Barcelona ²¹Reumat., CHGU de València, Valencia ²²Reumat., H de Sagunto, Valencia, ²³Reumat., HU Germans Trias i Pujol, Barcelona ²⁴Reumat., H José Molina Orosa, Lanzarote ²⁵Reumat., HU Lucus Augusti, Lugo ²⁶Reumat., HU y Politécnico La Fe, Valencia ²⁷Reumat., H Royo Villanova, Zaragoza ²⁸Reumat., HU Central de Asturias, Oviedo ²⁹Reumat., H San Pedro, Logroño ³⁰Reumat., HU Parc Taulí, Sabadell ³¹Neumol., H U Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander

OBJETIVO

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una complicación grave de la artritis reumatoide (AR). El abatacept y el rituximab son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos más utilizados en la EPI-AR. Sin embargo, la EPI puede progresar a pesar de su administración. Un análisis de subgrupos del ensayo INBUILD ha demostrado un enlentecimiento en la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) con el antifibrótico nintedanib (NINTE) en pacientes con EPI fibrosante progresiva asociada a enfermedades autoinmunes [*Arthritis Rheumatol.* 2022;74(6):1039-1047].

Los **objetivos** del presente estudio fueron: **a) Evaluar la efectividad de los fármacos antifibróticos**, NINTE y pirfenidona (PIRFE), **en pacientes españoles con EPI-AR** con fenotipo fibrosante progresivo en la práctica clínica (PC), y **b) Comparar el perfil de los pacientes con EPI-AR de la PC con los del subgrupo de EPI-AR del ensayo INBUILD.**

MÉTODOS

Estudio **nacional multicéntrico** de pacientes con EPI-AR a los que se añadió NINTE o PIRFE debido al desarrollo de EPI fibrosante progresiva. Se recogieron las variables demográficas y clínicas de todos los pacientes. Estas características se compararon con las de los pacientes con EPI-AR del ensayo INBUILD (n=89, 42 tratados con NINTE y 47 con placebo).

La variable de desenlace principal fue la **evolución de la CVF.**

RESULTADOS

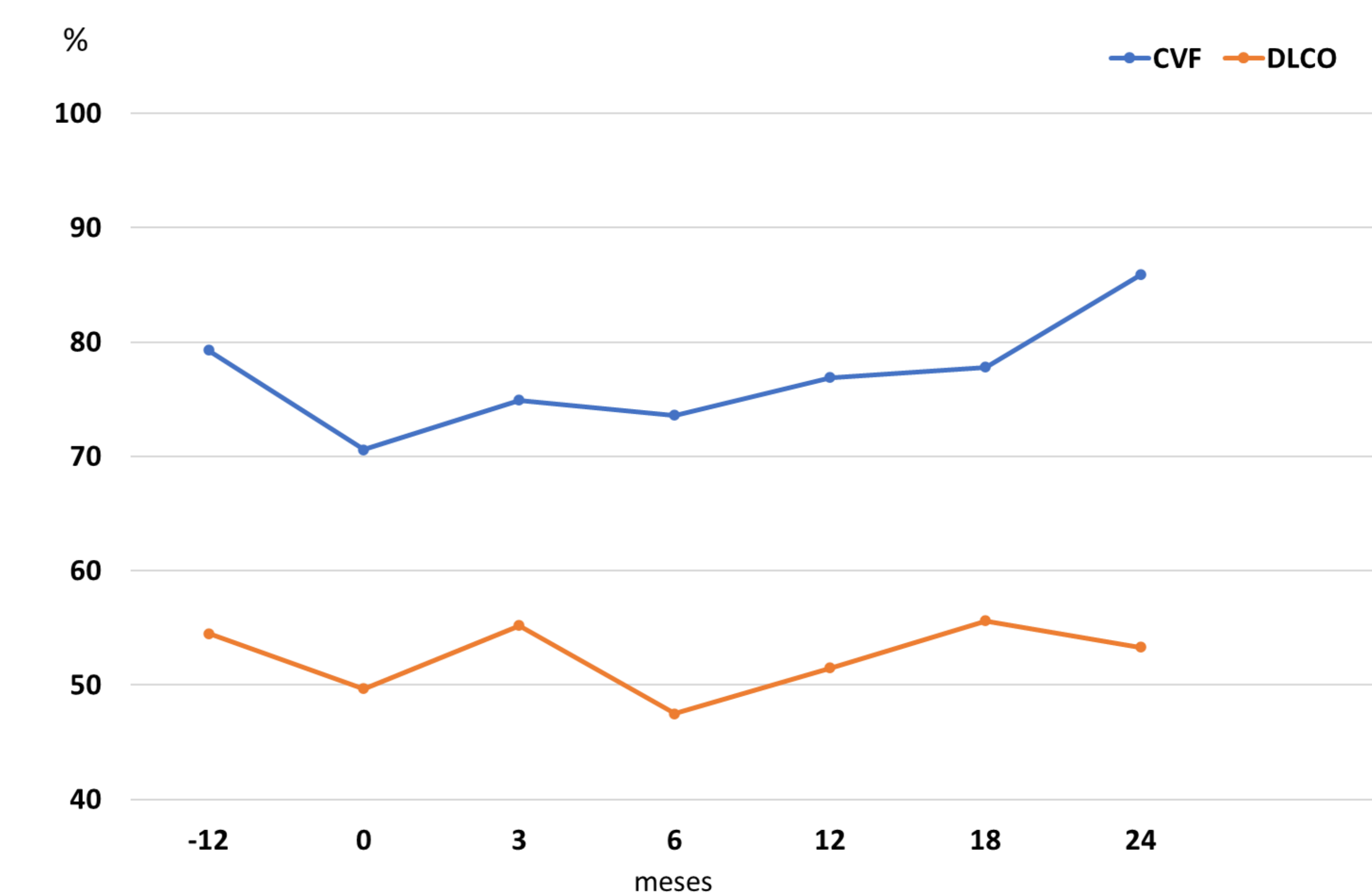
- Se incluyeron **57 pacientes** (23 mujeres/34 hombres) (edad media; 69±8 años) de la PC de varios hospitales nacionales. La mediana de duración de la EPI hasta el inicio de los antifibróticos fue de 48 [21-79] meses.
- NINTE fue el antifibrótico más utilizado** (n=52), combinado con tratamiento inmunosupresor en todos los casos: corticoides en 44, FAMEc en 16 (micofenolato de mofetilo=6, leflunomida=5, metotrexato=3, hidroxiquina=1, azatioprina=1), FAMEb en 34 (abatacept=26, rituximab=6, anti-IL6R=2) y JAKi en 4 (baricitinib=2, tofacitinib=1, filgotinib=1). La CVF media fue de 79±20 y de 71±22 (% predicho) un año antes y en el inicio del NINTE, respectivamente. En la **Tabla** se muestra la comparación de pacientes con EPI-AR tratados con NINTE en la PC y en el ensayo INBUILD. La evolución de la CVF y la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) en la PC desde el año anterior al inicio del NINTE se muestra en la **Figura**. Tras una mediana de seguimiento de 15 [4-23] meses, no se observó descenso de los valores medios de la CVF ni de la DLCO. Además, el **84% de los pacientes presentó estabilización o mejoría de la disnea**. NINTE se retiró en 9 pacientes debido a: eventos adversos gastrointestinales (n=7), fallecimiento (n=1) o riesgo de hemorragia (n=1).
- PIRFE** fue administrada en 5 pacientes (4 hombres), combinada con abatacept en 3 pacientes y metotrexato en 1. La CVF media fue de 72±18 y de 70±23 (% predicho) un año antes y en el inicio PIRFE, respectivamente. Al igual que con NINTE, se observó una estabilidad en la evolución de la función pulmonar. PIRFE se retiró en 2 pacientes debido a eventos adversos gastrointestinales.

Tabla. Características basales de pacientes con EPI-AR tratados con NINTE en la PC y en el ensayo INBUILD.

	Práctica clínica (n=52)	Ensayo INBUILD (n=89) (42 NINTE, 47 PCB)
Edad , años media±DE	69,0±8,2	66,9±9,6
Mujeres , n (%)	22 (42)	35 (39,3)
Tabaquismo , n (%)	39 (75)	57 (64)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EPI , años, media±DE	4,8±4,7	3,6±3,2
FR // ACPA , n (%)	47 (90) // 43 (83)	ND
CVF (% pred.), media±DE	70,6±21,7	71,5±16,2
DLCO (% pred.), media±DE	49,7±13,6	47,7±15,6
Escala de disnea (mMRC), mediana [RIC]	2 [2-3]	ND
Patrón de NIU en TACAR, n (%)	35 (67,3)	77 (86,5)
Tratamiento inmunosupresor concomitante , n (%)	52 (100)	79 (88,7)
Glucocorticoides	44 (84,6)	ND
FAME convencional	16 (30,7)	ND
FAME biológico	34 (65,4)	ND
JAKi	4 (7,7)	ND

AR: artritis reumatoide; ACPA: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; CVF: capacidad vital forzada; DE: desviación estándar; DLCO: capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FR: factor reumatoide; JAKi: inhibidor de JAK; mMRC, escala modificada del Medical Research Council; ND: no datos; NINTE: nintedanib; NIU: neumonía intersticial usual; RIC: rango intercuartílico; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

Figura. Evolución funcional pulmonar en 52 pacientes con EPI-AR tratados con NINTE en la práctica clínica habitual desde el año previo al inicio.



CONCLUSIÓN

Los antifibróticos, especialmente NINTE, parecen ralentizar la progresión de la EPI en pacientes con EPI-AR. En la práctica clínica, los pacientes reciben NINTE más tarde que en el ensayo clínico, pero los resultados son igualmente satisfactorios. **La combinación de antifibróticos y FAME en la EPI-AR además de efectiva parece segura.**