

- test" for office diagnosis of triangular fibrocartilage complex tears of the wrist. *Ann Plast Surg*. 1995;35:41-5.
- 8.- Palmer AK, Werner FW. Biomechanics of the distal radioulnar joint. *Clin Orthop Relat Res*. 1984;187:26-35.
- 9.- Palmer AK, Glisson RR, Werner FW. Ulnar variance determination. *J Hand Surg [Am]*. 1982;7:376-379.
- 10.- Epner RA, Bowers WH, Guilford WB. Ulnar variance: the effect of wrist positioning and roentgen filming technique. *J Hand Surg [Am]*. 1982;7:298-305.
- 11.- Hunter JC. MR imaging of ulnar impaction. *Skeletal Radiol*. 1995;24:85-90.
- 12.- Johnstone DJ, Thorogood S, Smith WH, Sett TD. A comparison of magnetic resonance imaging and arthroscopy in the investigation of chronic wrist pain. *J Hand Surg*. 1997;22:714-8.
- 13.- Loftus JB, Palmer AK. Disorders of the distal radioulnar joint and triangular fibrocartilage complex: an overview. In: Lichtman DM, Alexander AH, eds. *The wrist and its disorders*. Philadelphia, Pa: Saunders, 1997;385-414.
- 14.- Palmer AK. Triangular fibrocartilage complex lesions: a classification. *J Hand Surg [Am]*. 1989;14:594-606.
- 15.- Llopis, Eva et al. Overuse Injuries of the Wrist. *Radiologic Clinics*, Volume 57, Issue 5, 957- 976.
- 16.- Tomaino MM. Ulnar impaction syndrome in the ulnar negative and neutral wrist: diagnosis and pathoanatomy. *J Hand Surg [Br]*. 1998; 23:754-757.
- 17.- Friedman SL, Palmer AK, Short WH, Levinsohn EM, Halperin LS. The change in ulnar variance with grip. *J Hand Surg [Am]*. 1993;18:713-716.
- 18.- Tomaino MM. The importance of the pronated grip x-ray view in evaluating ulnar variance. *J Hand Surg [Am]*. 2000; 25:352-357.
- 19.- Cerezal L, Abascal F, Del pinal F. Wrist MR arthrography: how, why, when. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:709-31.
- 20.- Cerezal L, de Dios Berná-Mestre J, Canga A, et al. MR and CT arthrography of the wrist. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2012;16(1):27-41.
- 21.- Hermansdorfer JD, Kleinman WB. Management of chronic peripheral tears of the triangular fibrocartilage complex. *J Hand Surg [Am]*. 1991;16:340-346.
- 22.- Fernandez DL, Capo JT, Gonzalez E. Corrective osteotomy for symptomatic increased ulnar tilt of the distal end of the radius. *J Hand Surg [Am]*. 2001;26:722-732.
- 23.- Feldon P, Terrono AL, Belsky MR. The "wafer" procedure: partial distal ulnar resection. *Clin Orthop*. 1992:124-129.
- 24.- Loftus JB. Arthroscopic wafer for ulnar impaction syndrome. *Tech Hand Upper Extrem Surg*. 2000;4:182-188.
- 25.- Biyani A, Mehara A, Bhan S. Morphological variations of the ulnar styloid process. *J Hand Surg [Br]*. 1990;15:352-354.
- 26.- Topper SM, Wood MB, Ruby LK. Ulnar styloid impaction syndrome. *J Hand Surg [Am]*. 1997;22:699-704.
- 27.- Hauck RM, Skahen J, Palmer AK. Classification and treatment of ulnar styloid nonunion. *J Hand Surg [Am]*. 1996;21:418-422.
- 28.- Bell MJ, Hill RJ, McMurtry RY. Ulnar impingement syndrome. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1985;67:126-129.
- 29.- Thurston AJ, Stanley JK. Hamato-lunate impingement: an uncommon cause of ulnar-sided wrist pain. *Arthroscopy*. 2000;16:540-544.
- 30.- Viegas SF, Wagner K, Patterson R, Peterson P. Medial (hamate) facet of the lunate. *J Hand Surg [Am]*. 1990;15:564-571.
- 31.- Webb BG, Rettig LA. Gymnastic wrist injuries. *Curr sports Med Rep* 2008; 7:289-95.
- 32.- Henry M. Arthroscopic management of dorsal wrist impingement. *J Hand Surg*. 2008;3: 1201-4.
- 33.- Matson A, Dekker T, Lampley A, et al. Diagnosis and arthroscopic management of dorsal wrist capsular impingement. *J Hand Surg Am*. 2017;42:167-74.

# Tratamientos antifibróticos en la enfermedad intersticial pulmonar. La visión del neumólogo

GARCÍA SEVILA R

Médico Adjunto de Neumología. Unidad de EPID. Hospital General Universitario de Alicante

Correspondencia: Dra. Raquel García Sevilla - Unidad de EPID - Hospital General Universitario de Alicante - Pintor Baeza, 11 - 03010 Alicante

✉ raquelgsevila@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la causa más frecuente de enfermedad intersticial pulmonar (EIP) y se caracteriza por una fibrosis progresiva del pulmón, que lleva a la Insuficiencia Respiratoria y a la muerte. Afecta fundamentalmente a varones en la sexta-séptima década de la vida y se manifiesta con tos, astenia y disnea de esfuerzo<sup>1</sup>. Su incidencia oscila entre 2,8-9,3 casos por 100.000 habitantes y su prevalencia es de 5% por año<sup>2</sup>. El pronóstico de la FPI es malo, incluso peor que el de muchas neoplasias, con una mediana de supervivencia de 2,5-3,5 años<sup>3</sup>. Hasta hace

4-5 años no había tratamientos para la FPI, el único tratamiento curativo era el trasplante pulmonar para casos muy seleccionados o se optaba por medidas paliativas. Los tratamientos utilizados se fundamentaban en inmunosupresores. La triple terapia con prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína llegó a ser el tratamiento de elección tras la publicación del estudio IFIGNIA<sup>4</sup>. Sin embargo el estudio PANTHER que se publicó en 2012 demostró mayor mortalidad en la rama de los pacientes tratados frente al placebo, por lo que se dejaron de usar estos fármacos<sup>5</sup>.

Con la aparición de los agentes anti-

bróticos, pirfenidona y posteriormente nintedanib, hemos asistido a un cambio dramático en el tratamiento de la FPI. Estos dos fármacos representan los primeros agentes que pueden modificar el curso de la enfermedad.

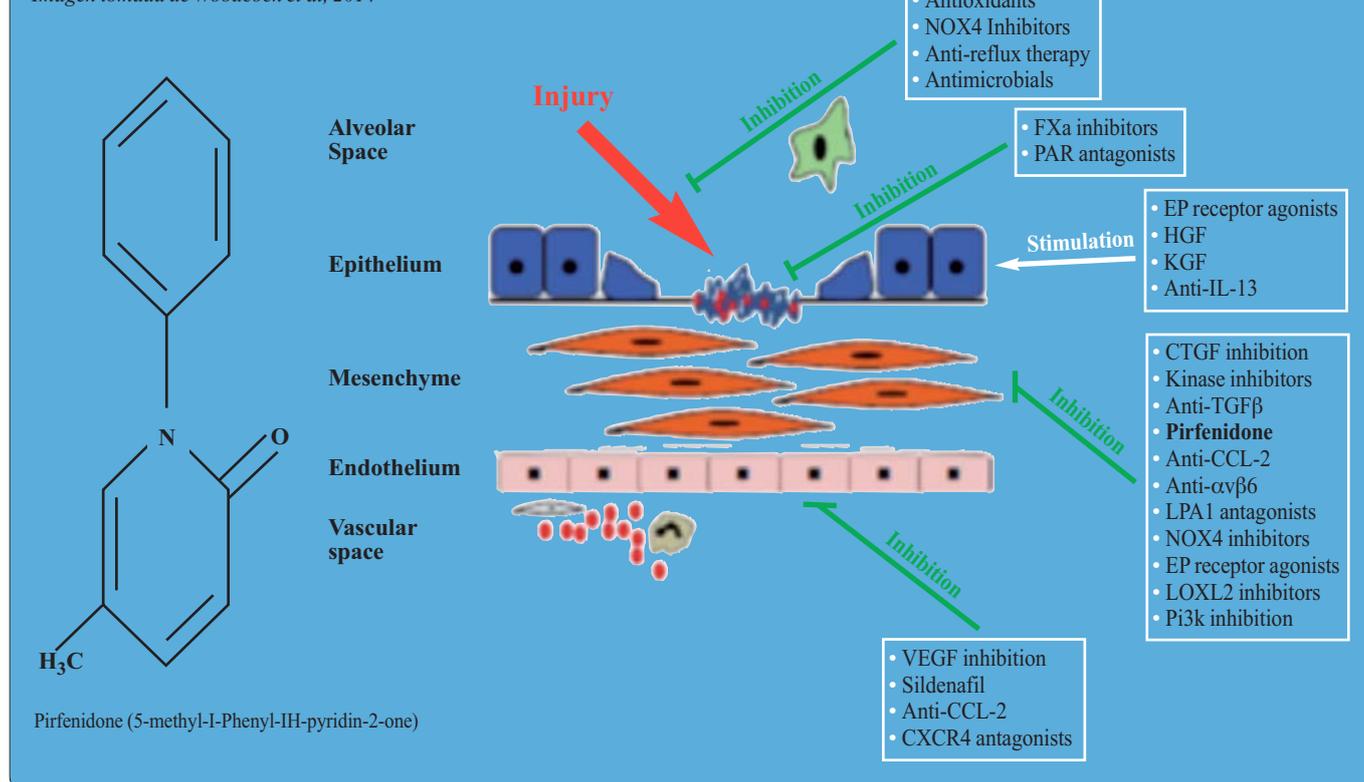
## PIRFENIDONA

La pirfenidona es un análogo piridónico disponible por vía oral. Tiene efecto antifibrótico y actúa previniendo la proliferación de los fibroblastos y por tanto la liberación de mediadores profibróticos y proinflamatorios<sup>6</sup>. Su uso para la FPI fue aprobado en 2008 en Japón (Figura 1).

FIGURA 1

ESTRUCTURA DE PIRFENIDONA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Imagen tomada de Woodcock et al, 2014



Los ensayos clínicos CAPACITY-1 y CAPACITY-2 compararon la caída de la capacidad vital forzada (FVC) en pacientes con FPI leve-moderada (FVC >50%) que tomaban pirfenidona o placebo. La pirfenidona reducía la caída de la FVC en la semana 72 de forma significativa (8,5% vs 11% , p=0,005)<sup>7</sup>.

El segundo estudio realizado fue el ASCEND<sup>8</sup>. Fue requerido por la FDA (*Food and Drug Administration*) para corroborar los hallazgos de los CAPACITY. De nuevo se comprueba en este ensayo, que es más robusto que los anteriores, la reducción de la caída de la FVC en pacientes que toman pirfenidona frente a placebo. Además se analizan conjuntamente los CAPACITY y el ASCEND y se aprecia una reducción de la mortalidad en el grupo tratado con pirfenidona (*hazard ratio* 0,52 y 0,32)<sup>9</sup>. La EMA recomienda el uso de pirfenidona en FPI leve-moderada, pero en la actualidad no pone restricciones. La FDA aprueba su uso sin límites de FVC.

### NINTEDANIB

El nintedanib es un potente inhibidor de la tirosin quinasa con afinidad de unión del FGFR (receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos), del PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) y del VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular). Los FGFR y PDGFR participan en la proliferación de los fibroblastos y en el depósito de la matriz extracelular<sup>10</sup> (Figura 2).

La evidencia del uso del nintedanib en FPI se basa en dos ensayos clínicos, INPULSIS 1 e INPULSIS 2<sup>11</sup>. Un total de 1.066 pacientes fueron aleatorizados a tomar placebo o nintedanib durante 1 año. Se objetivó una reducción significativa de la caída anual de la FVC (113,6 ml en el grupo tratado vs 223,5 ml en el grupo placebo). Sin embargo en este estudio no se pudo demostrar cambios en la mortalidad. El nintedanib fue aprobado por la FDA en octubre de 2014 y por la EMA en noviembre del mismo año. La NICE aprobó su uso en el Reino Unido en enero de 2016.

Como con la pirfenidona, hay evidencia de estudios *post-hoc* que demuestran que el nintedanib es eficaz en aquellos pacientes con FVC >80%<sup>12</sup>.

### MANEJO PRÁCTICO DE LOS ANTIFIBRÓTICOS

Tanto la pirfenidona como el nintedanib tienen efectos similares sobre la función pulmonar, pero la pirfenidona ha demostrado reducir la mortalidad. La decisión de con cuál comenzar debe ser tomada entre el médico y el paciente. El paciente debe estar informado de que el tratamiento no es curativo, para no crear falsas expectativas.

La pirfenidona está contraindicada en insuficiencia renal grave (filtrado glomerular <30 ml). Se metaboliza por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) e interacciona con fármacos que usen esta vía (fluvoxamina, ciprofloxacino, pro-

pafenona y zumo de pomelo, entre otros). También puede interactuar con otros inhibidores de isoenzimas de CYP (fluconazol, paroxetina, fluoxetina, amiodarona,...) e inductores de dichas isoenzimas (omeprazol y humo de tabaco, por ejemplo). El tabaco causa elevación significativa de los niveles de pirfenidona.

La pirfenidona se administra en cápsulas de 267 mg cada 8 horas y se va titulando hasta alcanzar 801 mg cada 8 horas, con la ventaja de que se puede desescalar si aparecen efectos adversos. El nintedanib se administra 150 mg cada 12 horas y existe otra presentación de 100 mg cada 12 horas para manejo de los efectos secundarios.

### EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIFIBRÓTICOS

Tanto la pirfenidona como el nintedanib tienen un perfil que requiere una educación cuidadosa para mantener la adherencia, maximizar la eficacia y reducir la toxicidad.

Tanto el ensayo CAPACITY como el ASCEND encontraron el mismo perfil de toxicidad con pirfenidona, siendo las náuseas y el rash cutáneo los efectos más frecuentes (Tabla 1).

La mayoría de los efectos adversos fueron leves-moderados. La tasa de abandonos de la pirfenidona debido a los efectos adversos es del 14% en el grupo tratado en el ASCEND y del 15% en los CAPACITY<sup>7,8</sup>.

FIGURA 2

ESTRUCTURA DE NINTEDANIB Y MECANISMO DE ACCIÓN  
Imagen cedida por Boehringer Ingelheim

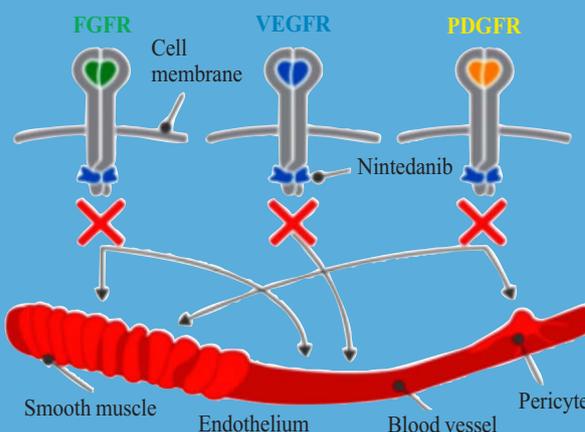
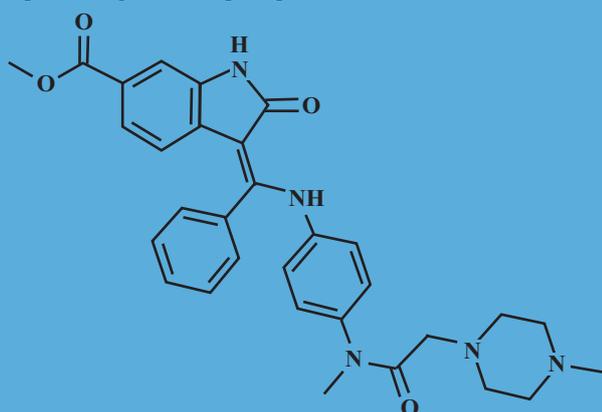


TABLA 1

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA PIRFENIDONA		
Efectos adversos	CAPACITY	ASCEND
Náuseas	36%	36%
Rash cutáneo	32%	28%
Dispepsia	19%	18%
Mareo	18%	18%
Vómitos	14%	13%
Anorexia	11%	16%
Insomnio	16%	11%

Los efectos adversos del nintedanib quedan reflejados en la Tabla 2. Destaca la diarrea frente al resto de toxicidades. A pesar de que la diarrea es el efecto adverso más frecuente, menos del 5% de los pacientes que presentaron diarrea abandonaron el tratamiento con nintedanib.

La tasa de abandono del nintedanib es del 25% en el grupo tratado en el INPULSIS-1 y del 24% en el INPULSIS-2<sup>11</sup>.

Debido al mecanismo de acción del nintedanib sobre PDGFR y la vía de la coagulación existe cierto riesgo de sangrado<sup>13</sup>. Por lo tanto, estará contraindicado en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular activa y en los que tomen antiagregantes o warfarina. También está contraindicado en pacientes con alergia al cacahuete.

Ambos antifibróticos pueden causar elevación de las enzimas hepáticas por lo que hay que testar estas enzimas basalmente y en el seguimiento.

Posteriores estudios realizados en la vida real confirman el perfil relativamente seguro tanto de la pirfenidona como del nintedanib<sup>14,15</sup>.

### Manejo de los efectos adversos de los antifibróticos

La mayoría de los efectos adversos de los antifibróticos son de naturaleza gastrointestinal. Estudios farmacocinéticos han demostrado que si la pirfenidona se toma con comida, se reducen los niveles pico, por lo que se recomienda que se

TABLA 2

EFECTOS ADVERSOS DE NINTEDANIB		
Efectos adversos	INPULSIS-1	INPULSIS-2
Diarrea	62%	63%
Náuseas	23%	26%
Tos	15%	12%
Anorexia	8%	13%
Vómitos	13%	10%
Pérdida de peso	8%	11%

ingiera con el estómago lleno y la dosis se reparta durante las comidas<sup>16</sup>. Además se puede reducir la dosis y volver a titular en función de la desaparición de los síntomas. Debería evitarse el uso de omeprazol en pacientes tratados con pirfenidona por la interacción medicamentosa<sup>17</sup>. La diarrea provocada por el nintedanib puede ser tratada con rehidratación y loperamida, pero si persiste habrá que reducir la dosis<sup>18</sup>.

Dado que la pirfenidona puede producir rash cutáneo y fotosensibilidad se recomienda evitar la exposición directa al sol, llevar ropa que cubra las zonas expuestas y aplicar factor de protección 50<sup>19</sup>. En casos leves-moderados se requiere reducción de la dosis durante 7 días y volver a iniciar posteriormente el tratamiento. En casos más severos retirar 15 días el fármaco y reintroducirlo cuidadosamente. Un pequeño porcentaje de pacientes no pueden reiniciar el tratamiento antifibrótico por la gravedad del cuadro cutáneo.

### EVIDENCIA DE LOS ANTIFIBRÓTICOS EN REUMATOLOGÍA

Tras revisar el papel de los antifibróticos en la FPI observamos una mejora en la esperanza de vida de estos pacientes. Pero, ¿qué sucede con las EIP no idiopáticas que también presentan evolución tórpida y que no responden a los tratamientos habituales? Existe cada vez mayor evidencia de que estas formas de fibrosis no idiopáticas, especialmente

las asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), pueden beneficiarse del uso de fármacos antifibróticos.

En el año 2016 se publicó el ensayo clínico LOTTUSS<sup>20</sup>. Este ensayo fue diseñado para evaluar la tolerabilidad de la pirfenidona en pacientes con esclerosis sistémica (ES) y EIP. Se trataron 63 pacientes con ES durante 16 semanas, de los cuales el 64% llevaban tratamiento concomitante con micofenolato de mofetilo y un 18% con prednisona. La pirfenidona mostró un aceptable perfil de tolerabilidad, aunque éste mejoró al prolongar el tiempo de la titulación. Este perfil no se vio afectado por la ingesta concomitante de micofenolato. La limitaciones de este ensayo fueron el pequeño tamaño muestral, la duración limitada del mismo, la ausencia de un grupo control y que los pacientes presentaban una ES muy evolucionada.

Ese mismo año se publicó un estudio<sup>21</sup> para evaluar la eficacia de la pirfenidona en pacientes con EIP rápidamente progresiva asociada a dermatomiositis amiofáptica. El objetivo fue valorar la supervivencia a los 12 meses. Se reclutaron 30 pacientes de forma prospectiva que fueron tratados con pirfenidona 1.800 mg al día y se compararon con 27 pacientes seleccionados de forma retrospectiva que fueron el grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global. Cuando se diferenciaron las formas agudas (<3 meses de evolución) de las subagudas (entre 3-6 meses), éstas últimas vivían más tiempo (p 0,045).

Acaba de finalizar el ensayo INBUILD, cuyos resultados preliminares se han presentado en la ATS en mayo de 2019<sup>22</sup>. En este ensayo se incluye un 13% de artritis reumatoide (AR), un 6% de esclerosis sistémica (ES), un 3% de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y un 2% de sarcoidosis con fibrosis rápidamente progresivas, entre otras etiologías, que inician tratamiento con nintedanib. Se entiende como formas rápidamente progresivas a aquellas que en 1 año presentan una caída  $\geq 10\%$  de la FVC, con empeoramiento radioló-