

NINTEDANIB EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL: EFICACIA EN LA VIDA REAL, SEGURIDAD Y TOLERANCIA EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL.

Paula Pérez García¹, M. Retuerto-Guerrero¹, Yanira Chuquimia Mendoza², Laura Sierra Herránz², Jesús Loarce-Martos³, Belén Atienza-Mateo⁴, Carolina Merino Argumánez⁵, Marina Pavía Pascual⁶, Belén Miguel Ibáñez⁷, José Ordas Martínez¹, Pedro Baenas González¹, Cristiana Sieiro Santos¹, Clara Moriano¹, Ismael González¹, Carolina Díez¹, Ignacio González Fernández¹, Carolina Álvarez Castro¹, Esperanza Gutierrez⁸, Elvira Diez Álvarez¹.

¹Complejo Asistencial Universitario de León, Reumatología, León, España. ²Complejo Asistencial Universitario de León, Neumología, León, España. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Reumatología, Madrid, España. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Reumatología, Santander, España. ⁵Hospital Universitario Puerta De Hierro, Reumatología, Madrid, España. ⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Reumatología, Madrid, España. ⁷Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Reumatología, Salamanca, España. ⁸Complejo Asistencial Universitario de León, Farmacia, León, España.

Introducción:

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una complicación grave de las enfermedades autoinmunes (EA). En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias para el tratamiento de la fibrosis pulmonar progresiva. Nintedanib (NINTE) ha sido el primer fármaco antifibrótico aprobado para el tratamiento de la EPI fibrosante progresiva relacionada con EA (estudio INBUILD y SENSICIS).

Objetivos:

Evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de NINTE en pacientes con EPI-EA en España.

Métodos:

Se realizó un **estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico**. Se obtuvieron datos de 67 pacientes con EPI-EA tratados con nintedanib 150 mg dos veces al día. Fueron recogidos datos epidemiológicos, clínicos, resultados de la tomografía de alta resolución (TCAR), pruebas de función respiratoria (PFR), anticuerpos e inmunosupresores concomitantes. Los análisis estadísticos para las variables continuas se realizaron mediante el test T de Student o prueba U de Mann-Whitney y para las variables categóricas la prueba de chi-cuadrado o test exacto de Fisher. Se consideró significativo un valor p<0,05.

Conclusiones:

En nuestra cohorte, a pesar de la gran heterogeneidad, NINTE parece prevenir la progresión pulmonar intersticial en todos los subgrupos independientemente del tipo de EA, tratamiento concomitante o tiempo desde el diagnóstico de afectación pulmonar. El patrón NIU, los anticuerpos ACCP, la comorbilidad cardiológica, la exacerbación de la EPI y el valor de DLCO% a los 6 meses se relacionaron con la mortalidad.

Resultados:

Se incluyeron **67 *pacientes de seis centros***. El 58% eran mujeres, la mediana de edad al inicio del NINTE fue de 63,8 (56,8-72,6) años. La mediana de duración de la enfermedad fue de 4,1 (0,9-12,2) años para la EA y de 3,6 (1,6-5,9) años para la EPI. Catorce (23%) pacientes fueron diagnosticados de enfermedad reumática tras el diagnóstico de EPI. El patrón NINE se asoció con ANA (p=0,004), con el tratamiento con micofenolato de mofetilo (p=0,003) y con rituximab (p=0,003). El patrón NIU se asoció con el tabaco (p=0,046), la presencia de enfisema radiográfico (p=0,032), pacientes con AR (p=0,001), FR (p=0,001) y anticuerpos ACCP (p<0,001). Al año de seguimiento, se observó un empeoramiento de las imágenes de TCAR torácico en el 31% de los pacientes. La progresión radiográfica se asoció con el patrón NIU (OR 8,5; IC: 1,5-46,8; p = 0,014), el diagnóstico de AR (OR 8; IC: 51,7-38,4; p = 0,017) y los anticuerpos ACCP (OR 11,2; IC: 2,1-58,9; p = 0,004). Al inicio del estudio, la FVC% y la DLCO% predichas fueron 46 (34-57) y 71 (52,5-84,8); a los seis meses de seguimiento fueron 46 (33-56) y 69 (57-82,5); y al año de seguimiento fueron 44 (39,5-58) y 69 (54,8-84) respectivamente.

No se encontraron diferencias significativas en la evolución de las PFR entre los grupos de patrones de TCAR, enfermedad reumática, autoanticuerpos y tratamiento concomitante. La duración media del tratamiento con NINTE fue de 13,2 (8-26,9) meses. Los acontecimientos adversos llevaron a la retirada de NINTE en 13 pacientes y 16 sujetos precisaron una reducción de la dosis a 150 mg diarios. Durante el seguimiento, 16 pacientes fueron ingresados por exacerbación de la EPI y 11 fallecieron. Los pacientes Ro52 positivos y los tratados con leflunomida tuvieron más probabilidades de ser ingresados por exacerbación pulmonar.

Factores asociados con mortalidad en pacientes con EPI-EA tratados con NINTEDANIB		
	p value	OR (CI)
Edad al inicio de NINTE	0.019	
ACCP positivo	0.024	4.9 (1.2-19.1)
Patrón NIU	0.003	14.3 (1.7-119.9)
Comorb. Cardiológicas	0.04	4.4 (1.1-17.4)
Exacerbación EPI	<0.001	16 (3.5-73.4)
DLCO% 6 meses	0.016	

Características clínicas, analíticas, radiológicas y funcionales de 67 pacientes EPI-EA tratados con NINTEDANIB	
Características	EPI-EA (n=67)
¹ Mediana; IQR or n (%). ² Azatioprina, tacrolimus.	
Mujeres	39 (58%)
Edad al diagnóstico EA	58.1 (46.5-67.2)
Edad al diagnóstico EPI	62 (49.7-67.2)
Duración EPI (años)	3.6 (1.6-5.9)
Edad al inicio del NINTE	63.8 (56.8-72.6)
Fumador o exfumador	34 (50.7%)
Exposición laboral	6 (9%)
Comorbilidades cardiológicas	14 (20.9%)
Comorbilidades respiratorias	10 (14.9%)
Factores de riesgo cardiovascular	39 (58.2%)
Índice de Charlson	4 (3-5)
Diagnóstico de EA	
Esclerosis sistémica	21 (31.4%)
Artritis Reumatoide	19 (28.4%)
Síndrome antisintetasa	9 (13.4%)
EITC	7 (10.4%)
Síndrome de Sjögren	5 (7.5%)
Lupus eritematoso sistémico	3 (4.5%)
Sarcoidosis	2 (3%)
Granulomatosis con poliangeítis	1 (1.5%)
Factor reumatoide	22 (32.8%)
ACCP	17 (25.4%)
Ro52	14 (20.9%)
Ac asociados a esclerodermia	9 (13.4%)
Ac asociados a Miopatía	10 (14.9%)
Patrón NINE	30 (49.3%)
Patrón NIU	22 (32.8%)
Enfisema asociado	11 (16.4%)
FVC% predicha al inicio	46 (34-57)
DLCO% predicha al inicio	71 (56.5-84.8)
Monoterapia	17 (25.4%)
Tratamientos concomitantes	
Metotrexato	7 (10.4%)
Leflunomida	2 (3%)
Micofenolato de mofetilo	23 (37.3%)
Otros FAME ²	4 (6%)
Abatacept	8 (11.9%)
Rituximab	20 (29.9%)
Otros biológicos	4 (6%)
Solo FAME	19 (28.4%)
Solo biológico	15 (22.4%)
FAME más biológico	17 (25.4%)