

Colección

Trabajos Clave

Serie

Fibrosis Pulmonar Idiopática

Pirfenidona

Pirfenidona y Nintedanib en la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health, Neuherberg;
University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania, y otros centros participantes

Respiratory Research
22(1):1-11, Oct 2021



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Pirfenidona y Nintedanib en la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Pirfenidone vs. Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Retrospective Cohort Study

de

Marijic P, Schwarzkopf L, Kreuter M y colaboradores

integrantes de

Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health, Neuherberg;
University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Respiratory Research

22(1):1-11, Oct 2021

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, según datos de un registro de Alemania, el tratamiento con pirfenidona o nintedanib parece asociarse con la misma evolución clínica, en términos de la mortalidad, el riesgo de internación y los costos. Por lo tanto, la selección de cada agente debe ser personalizada.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), una enfermedad crónica intersticial, fibrosante y progresiva, se asocia con pronóstico desfavorable, con una mediana de supervivencia de solo 3.8 años. La pirfenidona y el nintedanib son fármacos antifibróticos, aprobados recientemente para el tratamiento de la FPI. En Alemania, la pirfenidona fue aprobada en 2012, mientras que en 2015 se hizo lo propio para el nintedanib. Los dos agentes retrasan la progresión de la FPI, prolongan la supervivencia y disminuyen las internaciones por morbilidad respiratoria. En una revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos controlados y aleatorizados y de ensayos de cohorte, el tratamiento con agentes antifibróticos pareció reducir el riesgo de mortalidad y de exacerbaciones agudas. Sin embargo, hasta ahora no se dispone de recomendaciones específicas, en relación con la elección de uno de estos fármacos por sobre el otro, ya que no se realizaron investigaciones de comparación directa entre ellos.

Por su parte, los estudios comparados de observación han mostrado resultados no concluyentes. En uno de ellos se sugirió que el tratamiento con pirfenidona disminuiría más la mortalidad por cualquier causa y los índices de internación por eventos respiratorios, respecto del uso de nintedanib. Sin embargo, aunque en el estudio se incluyó un número importante de pacientes, el período de seguimiento fue breve y no se compararon los índices de mortalidad en ambos grupos de tratamiento. En una investigación reciente, con datos del *French National Health System*, la pirfenidona también fue superior al nintedanib, en términos de las internaciones por eventos respiratorios.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue comparar los efectos de la pirfenidona y el nintedanib en pacientes con FPI, en términos de la mortalidad por cualquier causa, las internaciones por cualquier causa, las internaciones por eventos respiratorios y la utilización de recursos para la salud en asociación con eventos respiratorios.

Pacientes y métodos

Para el estudio retrospectivo de cohorte se utilizaron los datos proporcionados por el *Allgemeine Ortskrankenkasse* (AOK) del *AOK Research Institute*. Se identificaron pacientes con diagnóstico inicial de enfermedades pulmonares intersticiales difusas, entre ellas FPI, según los códigos diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades-10 (ICD-10), entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018. Se obtuvo información para la supervivencia hasta finales de 2019. Para el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de FPI en al menos una ocasión, aunque solo se analizaron individuos ≥ 40 años en el momento de inicio del tratamiento.

Se compararon los efectos del tratamiento con pirfenidona y nintedanib, en términos de la mortalidad por cualquier causa a los 2 años, las internaciones por cualquier causa al año, las internaciones por eventos respiratorios al año y la utilización de recursos para la salud al año. Se aplicaron modelos de probabilidad inversa estabilizada por ponderación de tratamiento (*inverse probability of treatment weighting* [IPTW]), en función de puntajes de propensión, para el ajuste según las diferencias en las covariables entre los grupos.

Las variables analizadas fueron la edad, el sexo, el área de residencia en 4 tipos de distritos y el índice de privación, según el *German Index of Multiple Deprivation*, desde 2010. Se tuvo en cuenta el tiempo transcurrido en años entre el primer diagnóstico de FPI y el inicio del tratamiento. Para una mejor captura de las comorbilidades se aplicó el *Elixhauser Index* modificado; las categorías de hipertensión pulmonar y de cáncer de pulmón se analizaron de manera separada, mientras que las restantes categorías se incluyeron en los modelos con puntajes de propensión. También se consideraron otras morbilidades no incluidas en el índice, entre ellas la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la enfermedad cardíaca isquémica

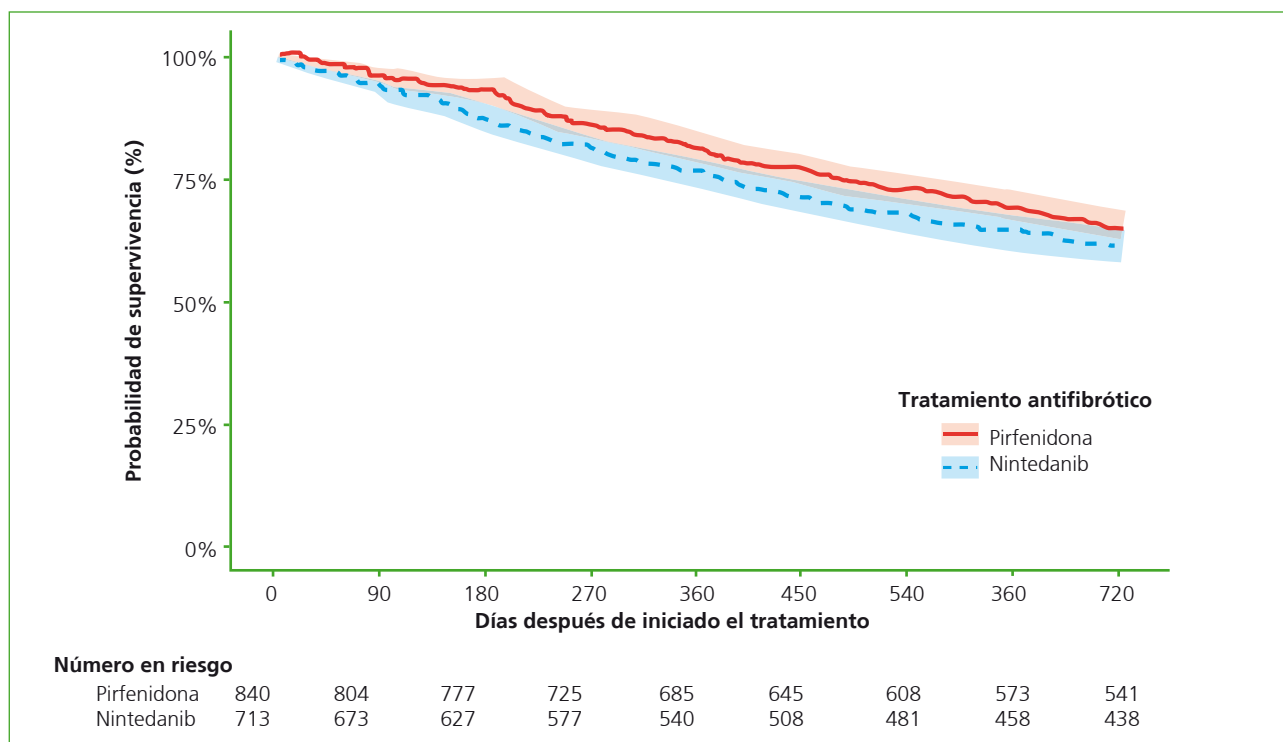


Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier ponderado por probabilidad inversa estabilizada por ponderación de tratamiento (IPTW) para la mortalidad por cualquier causa a los 2 años, en pacientes tratados con pirfenidona o nintedanib. Las áreas coloreadas representan los intervalos de confianza del 95%.

y el tromboembolismo. Se estimaron las diferencias promedio estandarizadas (DPE); la mortalidad se analizó con modelos de IPTW, como índices de mortalidad por cada 100 personas-año y mediante curvas de Kaplan-Meier, en tanto que los índices de internación se investigaron con modelos de IPTW y con curvas de probabilidad acumulada. Mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se incluyeron dos análisis de sensibilidad (AS); en el AS1 se excluyeron los pacientes con una primera prescripción de pirfenidona antes de 2015, mientras que en el AS2 se consideró la interrupción del tratamiento durante más de 60 días.

Resultados

Se identificaron 2524 pacientes con diagnóstico de FPI, tratados con nintedanib o pirfenidona entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018; 1553 sujetos reunieron los criterios de inclusión para este estudio (54.1%). Antes de la aplicación de puntajes de propensión de las dos poblaciones fueron similares para la mayoría de las variables. Los pacientes tratados con nintedanib fueron, en general, de más edad que aquellos que recibieron pirfenidona; el tiempo de latencia entre el diagnóstico y el tratamiento fue más breve en los pacientes que recibieron pirfenidona. Con solo algunas excepciones, el perfil de comorbilidad fue similar en ambos grupos. Los individuos tratados con pirfenidona tuvieron, con mayor frecuencia, arritmias cardíacas, mientras que aquellos que recibieron nintedanib presentaron, más frecuentemente, cáncer de pulmón. Los pacientes tratados

con pirfenidona recibieron más a menudo acetilcisteína y anticoagulantes.

Mortalidad

Los índices de mortalidad durante los 2 años que siguieron al inicio del tratamiento fueron de 36% en el grupo de pirfenidona, y de 39% en el grupo de nintedanib. Los índices ponderados de mortalidad fueron de 21.9 (IC 95%: 19.5 a 24.6) por cada 100 personas-año para la pirfenidona, y de 24.4 (IC 95%: 21.6 a 27.5) para el nintedanib. La mortalidad ponderada a los 2 años de comenzado el tratamiento antifibrótico fue similar en los dos grupos (Figura 1). Por lo tanto, los HR ponderados no fueron significativos (0.90, IC 95%: 0.76 a 1.07).

Internaciones

Los índices de internaciones durante el primer año que siguió al inicio del tratamiento fueron del 61% en el grupo de pirfenidona, y del 57% en el grupo de nintedanib; los índices de internaciones por eventos respiratorios fueron de 36% en ambos grupos. Los índices ponderados de internación por cualquier causa fueron de 101.3 (IC 95%: 92.8 a 110.4) por cada 100 personas-año en el grupo de pirfenidona, y de 92.7 (IC 95%: 84.0 a 102.0) en el grupo de nintedanib, mientras que los índices de internación por eventos respiratorios fueron de 45.7 (IC 95%: 40.7 a 51.2) y de 48.6 (IC 95%: 42.9 a 54.8), en el mismo orden. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con los índices de internaciones al año por cualquier causa o por eventos respiratorios, de modo que los HR ponderados para las

internaciones por cualquier causa (HR: 1.09, IC 95%: 0.95 a 1.25) y por eventos respiratorios (HR: 0.89, IC 95%: 0.72 a 1.08) no fueron significativos.

Los principales diagnósticos en pacientes internados por cualquier causa fueron, sin embargo, las enfermedades del sistema respiratorio, las cuales representaron el 48.2% del total de internaciones en el grupo de pirfenidona y el 51.5% en el grupo de nintedanib. Los otros motivos de internación fueron las complicaciones cardiovasculares (15.8% y 16.6%, respectivamente) y enfermedades del sistema digestivo (6.1% y 8.3%, en igual orden).

Los tres diagnósticos más frecuentes para las internaciones por enfermedad respiratoria fueron la FPI (pirfenidona: 62.8%, nintedanib: 64.6%), las infecciones respiratorias (pirfenidona: 19.8%, nintedanib: 16.3%) y la hipertensión pulmonar o la enfermedad del corazón derecho (pirfenidona: 10.7%, nintedanib: 9.7%).

Costos

No se registraron diferencias importantes en los costos en general entre los dos grupos, como tampoco en los costos asociados con enfermedad respiratoria. Sin embargo, al considerar los distintos componentes de los costos se observó que los costos ambulatorios fueron significativamente más bajos en el grupo de pirfenidona, en comparación con el grupo de nintedanib.

Análisis de sensibilidad

En el AS1, luego de la exclusión de los pacientes tratados con pirfenidona antes de 2015, se compararon 556 sujetos que recibieron pirfenidona y 713 tratados con nintedanib. Los resultados observados en el AS1 fueron similares a los del análisis principal.

Los índices de interrupción del tratamiento fueron de 50.7% en el grupo de pirfenidona y de 44% en el grupo de nintedanib. En el AS2, entre los pacientes que

abandonaron la terapia, el 14.6% de los sujetos que recibieron pirfenidona y el 5.9% de aquellos tratados inicialmente con nintedanib modificaron el tratamiento en el período de 60 días. Los índices de mortalidad fueron más bajos en comparación con los registrados en el análisis principal. No se observaron otras diferencias en la mortalidad, la internación y los costos, respecto de los datos obtenidos en el análisis principal.

Conclusión

La pirfenidona y el nintedanib son los dos agentes antifibróticos aprobados para el tratamiento de pacientes con FPI. Los resultados de este estudio, realizado con 840 sujetos tratados con pirfenidona y 713 con nintedanib, indican índices similares de mortalidad por cualquier causa e índices similares de internaciones por eventos respiratorios. Los costos vinculados con el tratamiento también fueron similares en los dos grupos. Por lo tanto, la decisión de indicar tratamiento para la FPI con un agente o con otro debería tomarse de manera individualizada, a partir de las características clínicas, las comorbilidades, los tratamientos concomitantes, el perfil individual de efectos adversos y las preferencias de los enfermos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicsalud.com

| Acceda a este artículo en siicsalud | |
|---|--|
|  | Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR) |
| | Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siic.info/dato/resic.php/173596 |