

Nintedanib

Nintedanib es un inhibidor de la tirosin quinasa indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI); tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales (ILD, *interstitial lung diseases*) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo; para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD, *Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*). El producto en su presentación de cápsulas fue aprobado en Estados Unidos por la FDA en el año 2014.^{1,2}

Informes iniciales de China y corroborados con datos del norte de Italia, sugirieron que el grupo demográfico más gravemente afectado por COVID-19 eran los hombres de edad avanzada. Los factores de mal pronóstico incluían antecedentes de tabaquismo y presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. Esto también fue observado en el estudio chino de Guan y colaboradores, realizado en 1099 pacientes con COVID-19.⁶ El grupo en el que la infección por SARS-CoV-2 es más letal es muy representativa de los pacientes que padecen fibrosis pulmonar idiopática (FPI), patología que afecta característicamente a los hombres en su séptima u octava década de vida, comúnmente con comorbilidades como hipertensión, diabetes y cardiopatía isquémica, y con antecedentes de exposición al humo de cigarrillo.³

La FPI es una enfermedad progresiva en la que la función pulmonar disminuye inexorablemente, lo que lleva a insuficiencia respiratoria y finalmente a la muerte, siendo el trasplante de pulmón el único tratamiento que mejora los resultados. Una gran proporción de pacientes con FPI son tratados con uno de los dos fármacos antifibróticos disponibles, **Pirfenidona y Nintedanib**, que han demostrado que disminuyen la tasa de disminución de la función pulmonar.³

La justificación del uso de la terapia antifibrótica en pacientes con COVID-19, se basa en el espectro de la enfermedad fibrótica pulmonar observada en COVID-19, que va desde la fibrosis asociada con la presencia de neumonía, hasta lesión pulmonar aguda grave en la que hay evolución a un cambio fibrótico generalizado. La fibrosis pulmonar generalmente está presente en la autopsia de los pacientes fallecidos. En un estudio en el que estudiaron 159 autopsias de pacientes con síndrome respiratorio agudo (SRA), se observó fibrosis en el 4% de los pacientes con duración de la enfermedad menor a 1 semana, 13% de los pacientes con duración de la enfermedad entre 1 y 3 semanas, y 61% de los pacientes con duración de la enfermedad mayor a tres semanas. Esto sugiere que las terapias antifibróticas deben ser consideradas luego de la primera semana del inicio de la SRA para ser efectivas.³

En algunos casos, los mecanismos inmunes anormales inician y promueven la fibrosis pulmonar, posiblemente como consecuencia de una tormenta de citocinas. Sin embargo, el daño alveolar difuso, que es la característica definitoria del SRA, ha sido la característica histológica observada en el COVID-19 mortal, con la presencia adicional de trombosis microvascular.³

Nintedanib es un medicamento antifibrótico que muestra una efectividad en la atenuación de la tasa

de disminución de la función pulmonar en aproximadamente un 50% . Esta terapia es ampliamente considerada por mejorar la esperanza de vida en 2 a 5 años. Teniendo en cuenta que las estimaciones históricas de supervivencia media para esta afección son de 3 años desde el diagnóstico, cualquier decisión de suspender el tratamiento debe considerarse cuidadosamente.³

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de múltiples receptores de tirosina quinasa (RTK) y tirosin quinasa no receptores (nRTKs). Inhibe los siguientes RTK: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) α y β , receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), receptor de factor estimulante de colonias 1 (CSF1R) y tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT-3). Estas quinasa a excepción de FLT-3 están implicadas en la patogénesis de las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD). Nintedanib se une competitivamente al bolsillo de unión de trifosfato de adenosina (ATP) de estas quinasa y bloquea las cascadas de señalización intracelular, que se ha demostrado que están involucradas en la patogénesis de la remodelación del tejido fibrótico en ILD. También inhibe los siguientes nRTK: quinasa Lck, Lyn y Src. Se desconoce la contribución de la inhibición de FLT-3 y nRTK para la eficacia de Nintedanib en ILD.²

Los datos del estudio INPULSIS II mostraron que el tratamiento con Nintedanib redujo el tiempo observado hasta la primera exacerbación aguda. Aunque este resultado no se repitió en el estudio INPULSIS I, los resultados sugieren que Nintedanib podría reducir la incidencia de exacerbación aguda de la FPI.⁴

Los estudios con este fármaco, tanto en FPI (estudio INPULSIS)⁴ como en otros trastornos no relacionados con FPI (estudio INBUILD)⁷, mostraron diferencias entre el grupo placebo y tratamiento en la capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*), con una diferencia significativa a las 4–6 semanas. Una disminución en la FVC ocurre lentamente en la enfermedad pulmonar fibrótica crónica y, por lo tanto, la diferencia observada en la FVC parece indicar que los agentes antifibróticos atenúan las vías profibróticas poco después de su introducción. El uso de la terapia antifibrótica en COVID-19 podría depender de la identificación de biomarcadores al inicio del curso de la enfermedad para identificar a los pacientes con mal pronóstico que probablemente progresen a fibrosis pulmonar y lesión pulmonar aguda. Nintedanib también atenúa las concentraciones broncoalveolares de IL-1 β , lo cual puede posiblemente prevenir el desarrollo de fibrosis post-COVID-19.³

Es posible que las terapias antifibróticas desarrolladas para las enfermedades pulmonares fibróticas crónicas sean beneficiosas en COVID-19, tanto en la fase aguda de la enfermedad como en la prevención de complicaciones a largo plazo. Las posibles terapias antifibróticas podrían tener efectos beneficiosos en el tratamiento de esta enfermedad a través de una variedad de mecanismos diferentes (ver Figura 1), como prevenir la absorción y replicación viral, inhibir la señalización viral y a través de efectos beneficiosos en el sistema renina-angiotensina.³

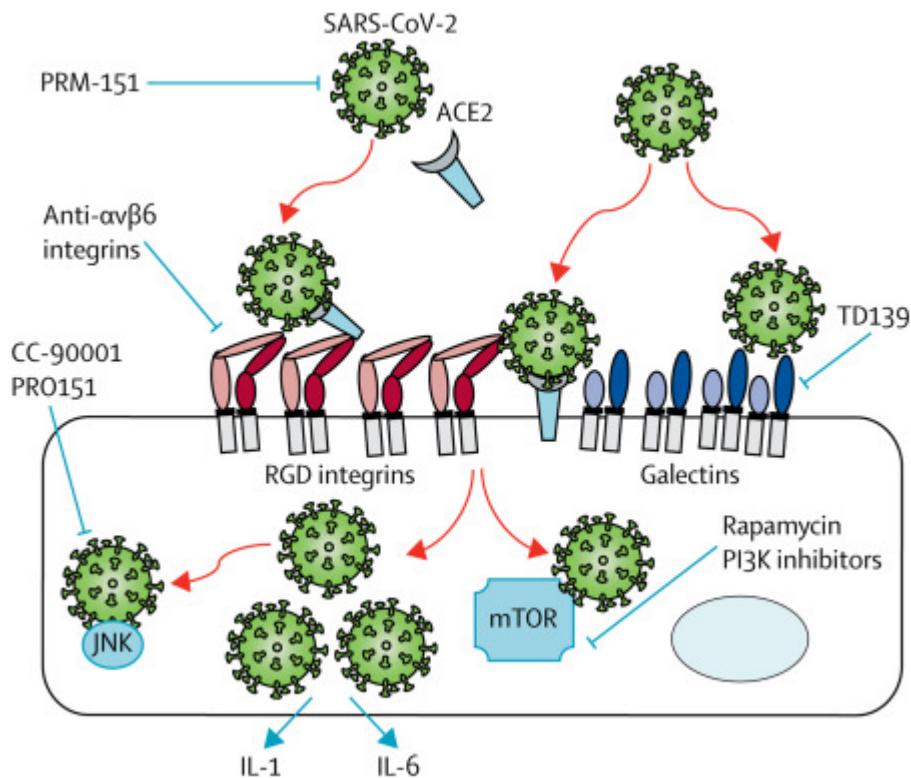


Figura 1: Mecanismos potenciales a través de los cuales los nuevos fármacos antifibróticos podrían prevenir el desarrollo de infección grave por SARS-CoV-2.⁴

Las cápsulas de Nintedanib de 150mg se está evaluando en pacientes con COVID-19 en un estudio clínico en el que el medicamento se administra dos veces por día, con un margen de 12 horas entre instancias terapéuticas. La duración del tratamiento es de ocho semanas. El grupo control será administrado con una cápsula de placebo en el mismo régimen posológico. Como *endpoint* primario se evaluarán los cambios sen la capacidad vital forzada (FVC).⁵

Dada la rápida propagación global del COVID-19 y con los esfuerzos centrados en gran medida en el tratamiento de los pacientes con neumonía por COVID-19 más gravemente enfermos, las comunidades clínicas y de investigación de FPI han tenido poco tiempo para recopilar datos suficientes para evaluar a fondo los riesgos y beneficios potenciales de iniciar y continuar la terapia antifibrótica en los pacientes afectados. Todavía no hay datos que reporten la incidencia o mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con FPI. Sin embargo, estos pacientes se debilitan aún más por la reducción de la reserva pulmonar, por lo que es posible que el pronóstico sea aún peor para los pacientes con FPI que para la población general. Los estudios futuros que analicen el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre la incidencia de exacerbación aguda de la FPI serán informativos para establecer el vínculo postulado con la infección viral.³

Dosis y administración²

Dosis recomendada: 150 mg dos veces al día con aproximadamente 12 horas de diferencia entre instancias posológicas, tomado con comida.

Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve (niño Pugh A): 100 mg dos veces al día, aproximadamente con 12 horas de separación entre instancias posológicas, tomadas con alimentos.

Debe considerarse la reducción temporal de la dosis a 100 mg o la interrupción del tratamiento para el manejo de reacciones adversas.

Antes del inicio del tratamiento, realizar pruebas de función hepática en todos los pacientes y un prueba de embarazo en mujeres con potencial reproductivo.

Precauciones y advertencias

- Insuficiencia hepática: no se recomienda el uso de Nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día tomadas con comida. Considerar tratamiento interrupción o interrupción para el manejo de reacciones adversas en estos pacientes. Elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST y bilirrubina) y daño hepático (incluida lesión hepática con consecuencia de muerte) se han producido. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Monitorear ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, en intervalos regulares durante los primeros tres meses de tratamiento, y periódicamente a partir de entonces o según esté clínicamente indicado. Reducciones de dosis temporales o interrupciones se pueden requerir.² Aunque solo 1,6% de los pacientes en la cohorte informada por Guan *et al* tenían una concentración de creatinina de 133 $\mu\text{mol/L}$ o más, esta proporción aumentó a 4,3% con COVID grave. Estos datos implican que los pacientes con SARS-CoV leve tienen menos probabilidad de padecer disfunción renal, pero con el aumento de la gravedad de la enfermedad COVID-19, esta disfunción renal podría convertirse en una consideración importante al considerar las terapias antifibróticas.⁶
- Se han producido diarrea, náuseas y vómitos. Tratar a los pacientes a los primeros signos con una hidratación adecuada y medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) o antieméticos. Discontinuar si persiste diarrea severa, náuseas o vómitos a pesar de los síntomas tratamiento.²
- Puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres de potencial reproductivo del riesgo potencial para un feto y para usar altamente anticoncepción efectiva. Como el impacto de Nintedanib en la efectividad de la anticoncepción hormonal se desconoce, aconseja a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales agregar un método de barrera.²
- Se han informado eventos tromboembólicos arteriales. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardiovascular.²

- Se han informado eventos de sangrado. Pacientes con antecedentes conocidos de riesgo de sangrado deben utilizarlo solo si el beneficio supera el riesgo potencial.² Existe evidencia de un mayor riesgo de embolia pulmonar aguda en pacientes con COVID-19 y la terapia anti-coagulante podría estar asociada con mejores resultados en pacientes con COVID-19 grave y coagulopatía. Esta observación tiene relevancia para los pacientes a los que se les prescribió Nintedanib por el mayor riesgo de hemorragia cuando se administra concomitantemente con anticoagulante. En este contexto, es posible que se tenga que suspender la terapia antifibrótica, particularmente en el paciente con malestar agudo y baja reserva fisiológica.⁶
- Se ha informado perforación gastrointestinal. Se debe usar con precaución cuando se trata a pacientes con cirugía abdominal reciente, historia previa de enfermedad diverticular o recibir corticosteroides o AINE concomitantes.²

Eventos adversos

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) son: diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, elevación de enzimas hepáticas, disminución del apetito, dolor de cabeza, peso disminuido e hipertensión.²

Referencias

- (1) Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- (2) Inserto OFEV. Food and Drug Administration. 2020. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205832s013lbl.pdf
- (3) Peter M George, MD; Prof Athol U Wells, MD; Prof R Gisli Jenkins, PhD. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. 15 de mayo 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30225-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30225-3/fulltext)
- (4) Richeldi L du Bois RM Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014; 370: 2071-2082. doi: 10.1056/NEJMoa1402584
- (5) Clinical Trials. Efficacy and Safety of Nintedanib in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID -19. NCT04338802. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338802?term=Nintedanib&cond=COVID&draw=2&rank=1>
- (6) Guan WJ Ni ZY Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382: 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>

- (7) Flaherty KR; Wells AU; Cottin V *et al.* Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019; 381: 1718-1727. doi: [10.1056/NEJMoa1402584](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584)