



SPRINGER EXPERIENCE & CLINICAL SCENARIOS

Pacientes con fibrosis pulmonar
progresiva (FPP) y tratamiento
concomitante de nintedanib con
fármacos anticoagulantes

SUMARIO

Pacientes con fibrosis pulmonar progresiva (FPP) y tratamiento concomitante de nintedanib con fármacos anticoagulantes

INTRODUCCIÓN - página 3

Dra. Myriam Aburto

Servicio de Neumología

Hospital Universitario de Galdakao (Galdakao, Bizkaia)

CASO CLÍNICO - página 5

PACIENTE CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD FIBRÓTICA Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO

Dra. Karina Portillo Carroz

Servicio de Neumología

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

CASO CLÍNICO - página 11

SEGURIDAD DE NINTEDANIB EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA POR SÍNDROME MDA5 JUNTO CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO, ANTICOAGULADA CON ACENOCUMAROL

Dr. Andrés González

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

INTRODUCCIÓN

Hay un poema de Gloria Fuertes que comienza así:

“El **dolor** envejece más que el tiempo,
este dolor dolor que no se acaba,
y que te duele todo todo todo
sin dolerte en el cuerpo nada nada.

A tantos días de dolor se muere uno,
ni la vida se va,
ni el corazón se para,
es el dolor acumulado el que,
cuando no lo soportas,
él te aplasta”.

Es este **dolor** el que acompaña a nuestros pacientes cuando reciben el diagnóstico de **fibrosis pulmonar de cualquier etiología** al preguntar por su pronóstico. La angustia se incrementa cuando no pueden utilizar el tratamiento que estabiliza la progresión de la enfermedad, bien por sus efectos secundarios o por sus contraindicaciones¹. La gran diferencia con el poema de Gloria Fuertes es que nuestros pacientes sí que tienen una enfermedad en la que la vida se va y el corazón se para y, entre tanto, ese “dolor acumulado” genera ansiedad y depresión, lo que empeora aún más su calidad de vida.

Como médicos, debemos saber cómo dirigir el tratamiento de nuestros pacientes, buscar la dosis óptima y mejor tolerada, adecuarla a su edad, peso y comorbilidades, intentar en todo momento minimizar los efectos adversos y siempre con una observación cercana del paciente, para intentar mantener su calidad de vida durante el mayor tiempo posible.

Este nuevo fascículo de *Springer Experience & Clinical Scenarios* centrado en la **fibrosis pulmonar progresiva (FPP)** intersticial pretende abordar una de esas situaciones no verificada en los ensayos clínicos pivotaes, pero que se presenta a menudo en nuestra consulta y genera bastante confusión. Se trata del **tratamiento concomitante de nintedanib**

con fármacos anticoagulantes. Una de las indicaciones más frecuentes para pautar anticoagulación es en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), enfermedad cuya incidencia también aumenta con la edad del paciente. En mayores de 65 años se prevé que la cifra de incidencia de la FA se duplique en los próximos años, pasando de un 12% en 2010 a un 22% en 2040².

En la **fibrosis pulmonar idiopática (FPI)**, el 30% de los varones y el 10% de las mujeres presenta FA³, y estas cifras casi se triplican durante un ingreso hospitalario (en el 76% de los varones y en el 24% de las mujeres)⁴.

El 11% de los pacientes del registro europeo en vida real *The European MultiPartner IPF Registry (EMPIRE)*⁵ estaba en tratamiento con anticoagulantes y el 2,8% recibía antitrombóticos de forma concomitante. En una cohorte de 2.794 pacientes, se observaron ocho episodios hemorrágicos, de los cuales solo dos pacientes eran tratados con anticoagulantes y un único paciente en tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes. La incidencia de sangrado en este estudio por cada 10.000 pacientes-año fue de 3,0 en pacientes no anticoagulados, 0 en anticoagulados, 1,3 en los tratados con antitrombóticos y 18,1 en pacientes tratados con anticoagulación y antiagregantes conjuntamente. La tasa relativa de sangrado observada en pacientes tratados con nintedanib fue de 136,9 por cada 10.000 pacientes-año⁵.

Desconocemos la prevalencia de FA y de tratamiento concomitante con antitrombóticos y anticoagulantes en la FPP, pero probablemente se acerque bastante a la incidencia que existe en la FPI. Otro dato, que sí se conoce es que en España la venta de anticoagulantes directos supera a la venta de acenocumarol en la actualidad. Según el informe de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de enero de 2021, en España se prescribían 75,6 dosis diarias, definidas por cada 1.000 habitantes/día, de fármacos antitrombóticos

y anticoagulantes (acenocumarol: 5,2%; apixabán 3,9%; dabigatrán: 1,4%; rivaroxabán: 3,0% y edoxabán 1,9%), y se observó que el número de personas que tomaban anticoagulantes orales directos se había duplicado desde 2019. Debido a ello, en esta nueva entrega exponemos el caso clínico de un varón de 69 años con neumonitis por hipersensibilidad fibrótica y en tratamiento con apixabán, junto con un segundo escenario de una mujer de 45 años, con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada a síndrome MDA5, anticoagulada con acenocumarol.

Para finalizar, solo me queda agradecer de nuevo a Boehringer Ingelheim, tanto su ayuda y apoyo en la investigación y difusión del conocimiento, como el hecho de facilitarnos que estas experiencias clínicas reales se compartan entre los profesionales que nos dedicamos al cuidado de los pacientes con fibrosis pulmonar de cualquier origen.

Dra. Myriam Aburto

*Servicio de Neumología
Hospital Universitario de Galdakao
Galdakao (Bizkaia)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Ofev®. Boehringer Ingelheim. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979004/FT_114979004.html (consultado: 12 de diciembre de 2023).
2. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20.
3. Kalafatis D, Gao J, Pesonen I, Carlson L, Sköld CM, Ferrara G. Gender differences at presentation of idiopathic pulmonary fibrosis in Sweden. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):222.
4. Mukhtar O, MKhalid M, Alhafidh O, Quist J, Enriquez D, Schmidt MF, et al. Does atrial fibrillation affect the outcomes of idiopathic pulmonary fibrosis? A national inpatient sample analysis. *Chest.* 2019;156(S4):A435-A436. Abstract presentado en el Congreso Chest 2019. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(19\)31964-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(19)31964-6/fulltext)
5. Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, Kus J, Hájková M, Müller V, et al. Anticoagulant Use and Bleeding Risk in Central European Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Treated with Antifibrotic Therapy: Real-World Data from EMPIRE. *Drug Saf.* 2020;43(10): 971-80.

PACIENTE CON NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD FIBRÓTICA Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO

DRA. KARINA PORTILLO CARROZ

Servicio de Neumología
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

ESCENARIO CLÍNICO

Varón de 69 años, remitido a la consulta monográfica de Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPID) en 2019 por disnea de esfuerzo progresiva de un año de evolución.

ANTECEDENTES PERSONALES

- **Antecedentes familiares:** sin antecedentes familiares de EPID difusas ni de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Tampoco había antecedentes de neoplasias o discrasias sanguíneas.
- **Antecedentes laborales:** había trabajado con disolventes y tintas durante 25 años sin utilizar protección.
- **Antecedentes epidemiológicos:** exfumador desde hace 15 años, con dosis acumulada de 20 paquetes/año. No refiere exposición a biomasa. Acudió 3 días a la semana a una piscina cubierta durante 5 años (2013-2018). Tenía edredón y sofá de plumas. Negaba contacto con antígenos aviares.
- **Antecedentes patológicos:**
 - *Anemia hemolítica autoinmune:* con test de Coombs positivo diagnosticada en 2014 en seguimiento por el Servicio de Hematología. Presentaba brotes anuales de esta patología, que precisaban tratamiento con prednisona a dosis de 50 mg/día con pauta descendente durante 3 meses hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 5 mg/día.

- Debido a que presentaba también anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título de 1/2.560, fue remitido al Servicio de Reumatología en 2018 para descartar lupus eritematoso sistémico (LES). Aunque este fue descartado por no cumplir los criterios pertinentes, se inició tratamiento con micofenolato a dosis de 360 mg cada 12 horas. Desde entonces no ha presentado nuevas crisis hemolíticas.
- *Carcinoma de próstata:* intervenido mediante prostatectomía radical en 2012.

Como **tratamiento habitual**, el paciente tomaba prednisona (5 mg/día), micofenolato (360 mg/12 h), ácido fólico (5 mg/48 h), pantoprazol (20 mg/día) y calcio + vitamina D (1 comprimido/día).

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente refería disnea de esfuerzo progresiva de pequeños esfuerzos (grado 1 de la escala modificada del *Medical Research Council, mMRC*) de un año de evolución, acompañada de tos seca persistente. Estos síntomas disminuían cuando tomaba corticoterapia durante las crisis hemolíticas. Negaba tener síntomas de artritis o mialgias. No refería la aparición de lesiones cutáneas ni aftas orales. No tenía fenómeno de Raynaud ni síndrome seco, y negaba clínica de pleuropericarditis.

Se revisó la iconografía previa, constatándose que una radiografía posteroanterior realizada en 2012 (**Figura 1A**) no presentaba hallazgos significativos.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- El paciente presentaba buen estado general, y estaba eupneico en reposo. Sin estigmas de enfermedad autoinmune sistémica. Uñas en vidrio de reloj.
- Su porcentaje de saturación de oxígeno (SatO₂) basal era del 98%. A la auscultación respiratoria, presentaba crepitantes en velcro bibasales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

■ Pruebas funcionales respiratorias en 2019

- **Pruebas funcionales respiratorias (% predicho).** Capacidad vital forzada (FVC): 75%; volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁): 89%; FEV₁/FVC: 85; capacidad pulmonar total (TLC): 83%; capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DL_{CO}): 60%.
Presenta alteración ventilatoria restrictiva leve, con moderado descenso de la difusión alveolar.
- **Prueba de la marcha de los 6 minutos:** la distancia recorrida, 490 metros (93,96%); el porcentaje de SatO₂ inicial, 97%, y el porcentaje de SatO₂ final, 94%.

■ Analíticas

- **Hemograma, ionograma, funciones hepática y renal:** dentro de los valores de referencia.
- **Serología y estudio inmunológico:** destacan ANA positivos a título de 1/1.280 y patrón homogéneo. No presentaba especificidades (antígenos antinucleares [ENA] extraíbles negativos) y tenía complemento normal. Las inmunoglobulinas G específicas para hongos y antígenos aviares también eran negativas.

■ Pruebas de imagen

- **Radiografía de tórax posteroanterior:** se observa extensa afectación del parénquima pulmonar de forma bilateral, tanto de los lóbulos superiores como de los lóbulos inferiores, que ocasiona una desestructuración del mismo. Consiste en un patrón reticulonodular bilateral acompañado de pérdida de volumen (**Figura 1B**).
- **Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) en 2019:** se advierte extensa afectación pulmonar parenquimatosa con los siguientes hallazgos:
 - Engrosamiento de los septos interlobulillares de predominio subpleural.
 - Opacidades en vidrio deslustrado de pequeño tamaño, dispersas y de morfología irregular.
 - Bronquiectasias cilíndricas en su mayor parte y arrosariadas en la llingula con signos de pérdida de volumen, asociadas en mayor medida en el lado izquierdo.
 - En la fase espiratoria se aprecian algunos focos sugestivos de atrapamiento aéreo. Ganglios mediastínicos de pequeño tamaño y de aspecto indeterminado.

Ante el patrón intersticial descrito, se sugiere como **primera opción diagnóstica neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (Figura 2)**.

- **Ecocardiograma:** el ventrículo izquierdo no se encuentra dilatado y está ligeramente hipertrófico. La función sistólica global está conservada. La aurícula izquierda parece ligeramente dilatada, sin valvulopatías significativas. Presenta alteración diastólica tipo I. El ventrículo derecho tampoco está dilatado y es normocontráctil. Presenta hipertensión pulmonar ligera y presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) estimada de 39 mmHg.

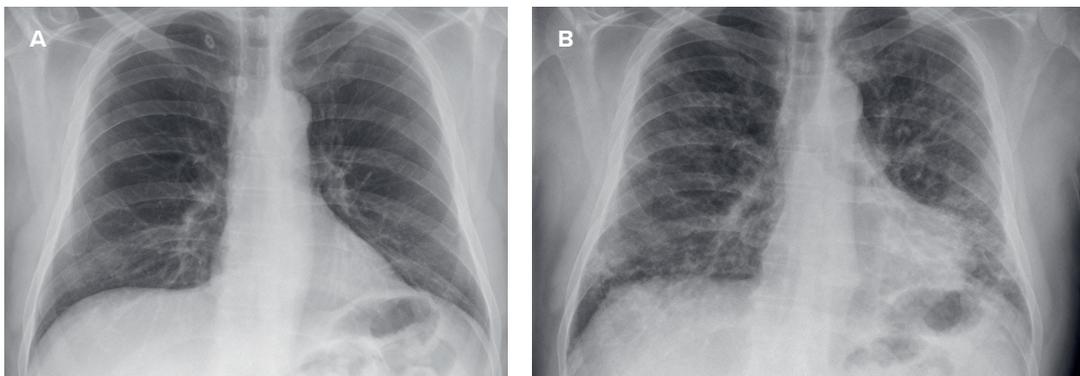


Figura 1. Radiografía posteroanterior de tórax: **A)** Sin hallazgos significativos (realizada en 2012). **B)** Patrón de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) reticulonodular bilateral y pérdida de volumen (realizada en 2019).

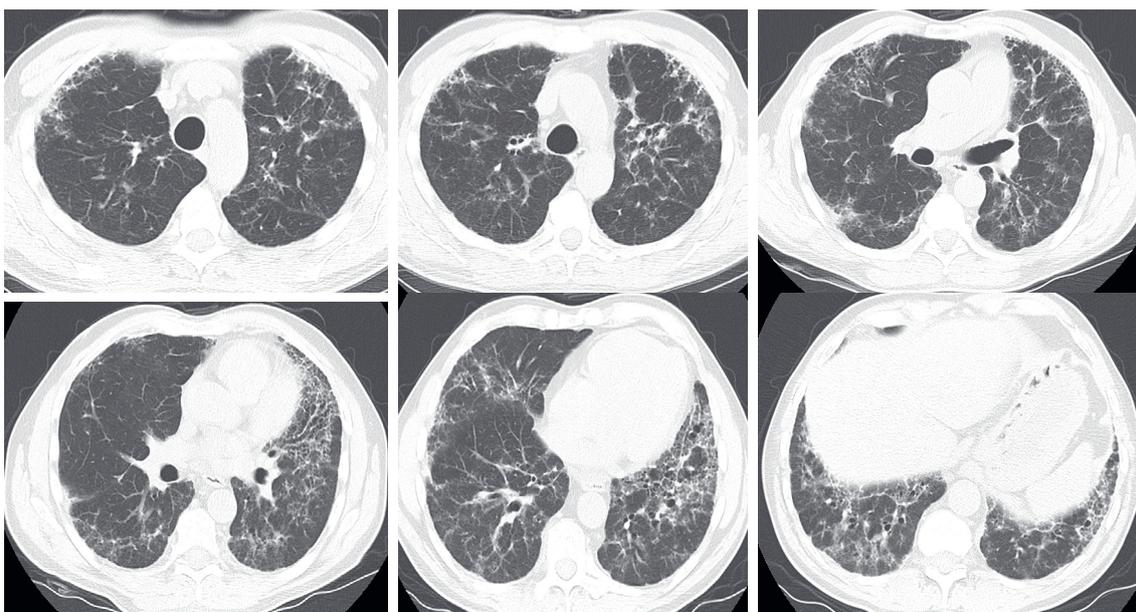


Figura 2. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax realizada en 2019: patrón sugestivo de neumonitis por hipersensibilidad fibrótica.

- **Fibrobroncoscopia:** macroscópicamente normal y con recuento celular normal, sin linfocitosis.

■ Discusión en comité multidisciplinar

- Paciente de 69 años, exfumador, con antecedentes de exposición laboral y ambiental, con neumopatía fibrosante y con patrón TACAR sugestivo de neumonitis por hipersensibilidad fibrótica. Puesto que también presenta anemia hemolítica autoinmune con los ANA elevados, se decide completar el estudio con información histológica mediante la realización de una criobiopsia.
- **Criobiopsia:** se evidencia neumonía organizada con presencia de células gigantes intraalveolares, así como inflamación crónica pericentral y granulomas pequeños mal formados (**Figura 3**).

DIAGNÓSTICO

En 2019 se diagnosticó al paciente de **neumonitis por hipersensibilidad fibrótica**.

TRATAMIENTO

Se insiste como parte del tratamiento en la **evitación antigénica**, el incremento de la actividad física, medidas holísticas generales y se decide mantener el mismo tratamiento de base (corticoides y micofenolato).

Durante el seguimiento a los 6 meses, el paciente refiere empeoramiento de su disnea a esfuerzos medianos (grado 2 de la escala mMRC), y se constata la disminución de la función pulmonar (pérdida del 5% en la FVC y del 12% en la DL_{cc}) y la progresión radiológica en la TACAR (**Figura 4**).

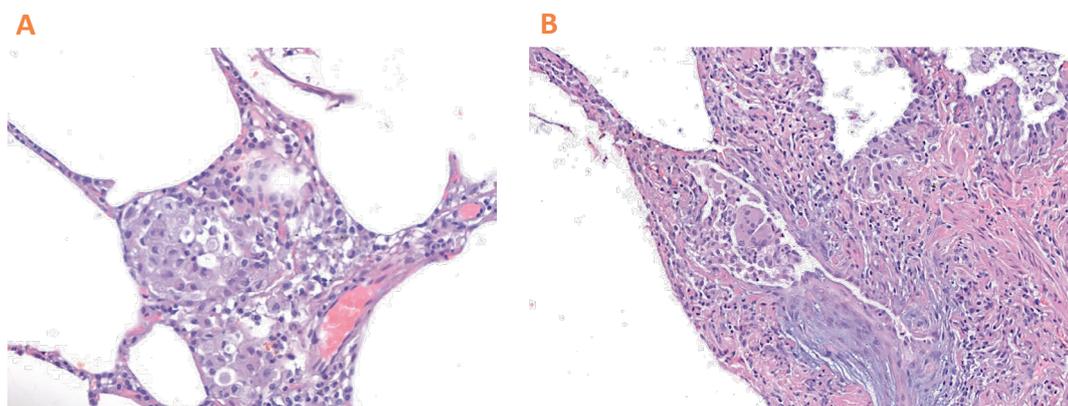


Figura 3. Criobiopsia pulmonar que confirma el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad.

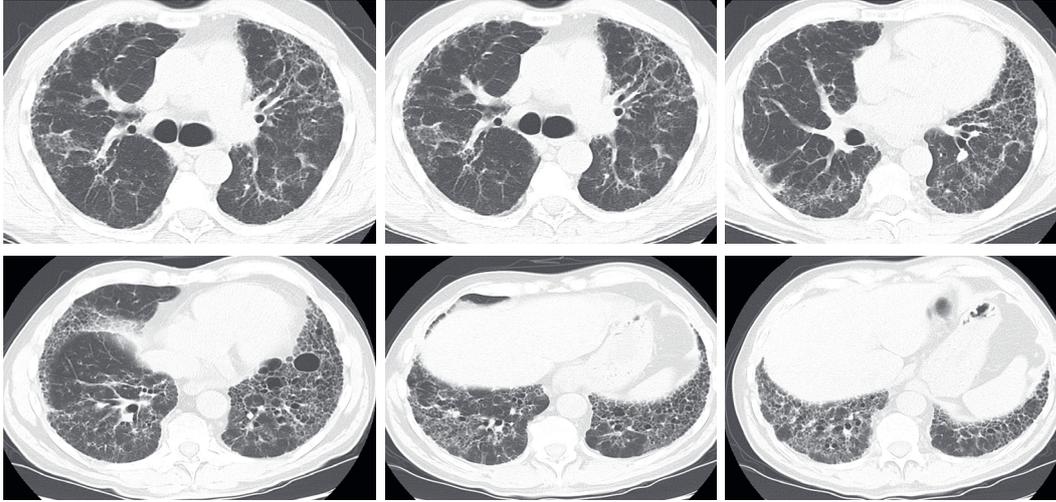


Figura 4. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax realizada en 2020 que demuestra signos radiológicos de progresión de la neumonitis por hipersensibilidad.

Por estos motivos, en diciembre de 2020 se decide añadir nintedanib a dosis de 150 mg cada 12 horas a su tratamiento de base (corticoides y micofenolato), con buena tolerancia.

MANEJO Y EVOLUCIÓN

En marzo de 2022, el paciente requiere ingreso hospitalario por insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda en el contexto de infección por SARS-CoV-2. Durante su estancia, se diagnostica tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo a través de una angiografía TC torácica, por lo que se inicia el tratamiento con

enoxaparina subcutánea a dosis de 120 mg/día (12.000 UI/0,8 mL). Al alta, el paciente requiere inicio de oxigenoterapia domiciliaria.

Durante el seguimiento para valorar la remisión del TEP y la continuidad del tratamiento anticoagulante, en enero de 2023 se realizó una tomografía computarizada por emisión de fotón único, SPECT (*single-photon emission computerized tomography*) pulmonar de ventilación. Los múltiples defectos bilaterales del estudio de perfusión permanecían sin cambios significativos en intensidad y extensión, siendo este estudio sugestivo de TEP crónico (**Figura 5**).

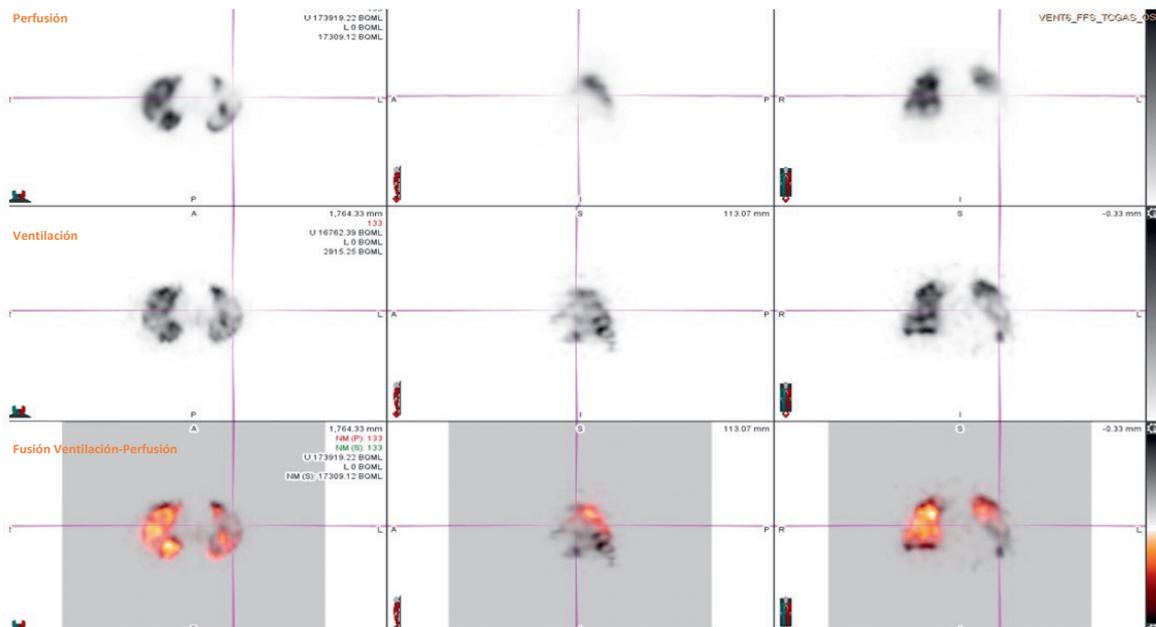


Figura 5. Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) pulmonar de ventilación con tomografía computarizada (TC) que demuestra múltiples defectos bilaterales de perfusión.

El **ecocardiograma de control** mostró un empeoramiento con respecto al estudio previo, con aumento de la PAPs (58 mmHg), con una velocidad de regurgitación transtricúspide de 3,8 m/s, compatible con hipertensión pulmonar grave.

Al alta con el diagnóstico de TEP crónico, se sustituye enoxaparina por edoxabán, 60 mg/día, sin suspender nintedanib^{1,2}. La infección por SARS-CoV-2 y el TEP agudo supusieron un deterioro en el estado clínico del paciente y una disminución de la función pulmonar (**Figura 6**).

Actualmente, el paciente continúa con esta pauta de tratamiento sin presentar eventos hemorrágicos, a excepción de episodios de epistaxis leve con una cadencia mensual³, que son autolimitados. La función pulmonar ha permanecido estable desde entonces.

DISCUSIÓN

Varios estudios demuestran que una gran mayoría de los pacientes con neumopatías fibrosantes presentan progresión de la enfermedad⁴. Esta evolución puede ocurrir a pesar del manejo apropiado para su estabilización (por ejemplo, con el tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor, o con la eliminación del agente causal)⁵. La tasa más alta de progresión después de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se ha descrito en la neumonitis por hipersensibilidad⁶.

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa, que actúa bloqueando los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), los recep-

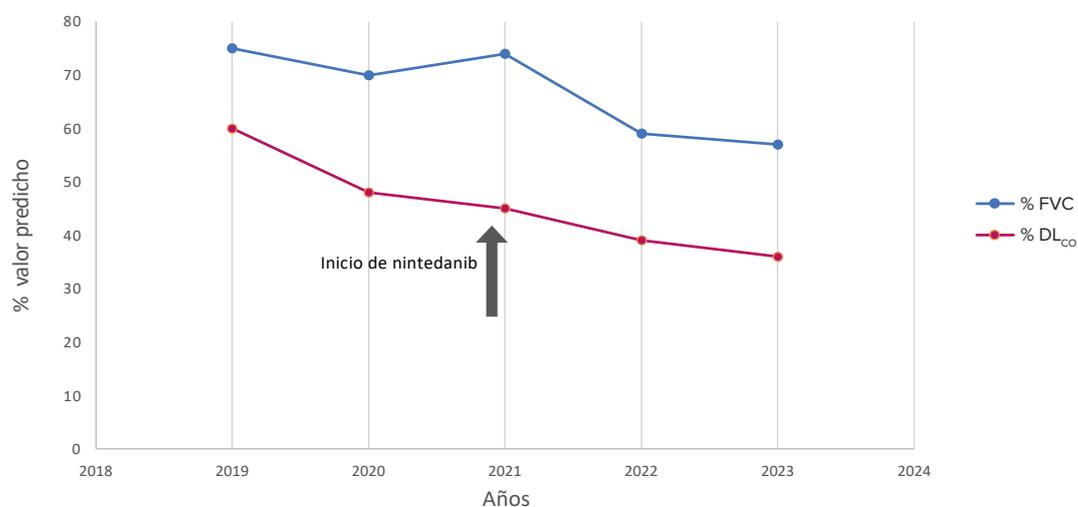
tores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la actividad de la quinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos².

Nintedanib ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con FPI y fibrosis pulmonar progresiva (FPP), ya que atenúa el declive de la FVC y disminuye la proporción de pacientes con exacerbación aguda o muerte^{3,7}.

El bloqueo del VEGFR por nintedanib puede conducir a una disminución de la actividad plaquetaria y de la adhesión de los leucocitos, lo que puede derivar en un aumento del riesgo de hemorragia y trombosis. A su vez, el bloqueo del PDGF- α y del PDGF- β podría provocar trombocitopenia al afectar a la producción de trombocitos⁸. Sin embargo, el efecto de nintedanib sobre el sistema de coagulación es bajo debido a que la bioactividad de nintedanib se estima en un 5% cuando se usa a la dosis estándar establecida en pacientes con FPI¹.

La comorbilidad cardiovascular es altamente frecuente en pacientes con neumopatías fibrosantes^{9,10}. Además, pueden sobrevenir enfermedades que precisen anticoagulación en el transcurso de la enfermedad.

En los ensayos INPULSIS-1 e INPULSIS-2 en pacientes con FPI no se observó un aumento de la incidencia de complicaciones cardiovasculares o hemorragias^{3,7}. El evento hemorrágico más frecuente fue la epistaxis; en el 1,3% las complicaciones fueron graves (similar al grupo placebo, 1,4%)². En el ensayo INBUILD estos porcentajes fueron de 0,9 % con nintedanib frente al 1,5 % con placebo^{2,3,7}. Asimismo,



DL_{co}: capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada.

Figura 6. Evolución de las pruebas funcionales respiratorias.

en estudios posautorización del medicamento y en escenarios de la vida real se han demostrado la seguridad de nintedanib en pacientes tratados con anticoagulantes¹¹⁻¹⁵. En el *European MultiPartner IPF Registry* (EMPIRE), que incluyó a 2.794 pacien-

tes con FPI, la incidencia de sangrado en pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante fue baja independientemente del tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario recibido ($p = 0,072$)¹⁶.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta la eficacia de nintedanib para **mejorar el pronóstico de la FPP**, es fundamental adoptar un **enfoque multidisciplinar** que garantice la toma de decisiones individualizada en aquellos pacientes que tengan indicación concomitante de tratamiento anticoagulante o antiplaquetario.

BIBLIOGRAFÍA

- Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, Chaudhuri N, Cornelissen R, Kreuter M, et al. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respiration*. 2019;97(2):173-84.
- Ficha técnica de Ofev®. Boehringer Ingelheim. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979004/FT_114979004.html (consultado: 12 de diciembre de 2023).
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
- Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, Donohoe K, Garlick K, Scallan C, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2102571.
- Molina-Molina M, Buendía-Roldán I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Diagnostic, and therapeutic developments in progressive pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(5):418-24.
- Takei R, Brown KK, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, et al. Prevalence and prognosis of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Respirology*. 2022;27(5):333-40.
- Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma, A, Brown K, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
- Grzešk G, Woźniak-Wiśniewska A, Błażejowski J, Górny B, Wołowicz Ł, Rogowicz D, et al. The Interactions of Nintedanib and Oral Anticoagulants-Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):282.
- Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwiler J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151425.
- Prior TS, Wälscher J, Gross B, Bendstrup E, Kreuter M. Clusters of comorbidities in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res*. 2022;23(1):368.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2004538.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(9):e18-47.
- Chen CH, Lin HC, Wang YH, Wang CY, Lin YS, Lai CC. The safety of nintedanib for the treatment of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials. *PLoS ONE*. 2021;16(5):e025163.
- Ruaro B, Gandin I, Pozzan R, Tavano S, Bozzi C, Hughes M, et al. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Tolerability and safety in a real-life experience in a single centre in patients also treated with oral anticoagulant therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):307.
- Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7:60-8.
- Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, Kus J, Hájková M, Müller V, et al. Anticoagulant use and bleeding risk in Central European patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) treated with antifibrotic therapy: real-world data from EMPIRE. *Drug Saf*. 2020;43:971-80.

SEGURIDAD DE NINTEDANIB EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA POR SÍNDROME MDA5 JUNTO CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO, ANTICOAGULADA CON ACENOCUMAROL

DR. ANDRÉS GONZÁLEZ

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

ESCENARIO CLÍNICO

Mujer de 43 años que presenta disnea de esfuerzo y lesiones cutáneas en las manos de aparición en el último mes. En los días previos ha presentado fenómeno de Raynaud trifásico en ambos miembros superiores, junto con lesiones en los pulpejos de los dedos y dolor a ese nivel, así como artritis en las manos. Posteriormente, presenta un cuadro de disnea invalidante, motivo por el cual ingresa en Medicina Interna para su estudio en febrero de 2020.

ANTECEDENTES PERSONALES

- **Antecedentes laborales:** trabajó en labores de limpieza en una empresa privada.
- **Antecedentes familiares:** sin antecedentes de interés.
- **Antecedentes epidemiológicos:** no refiere alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.
- **Antecedentes patológicos:** precedente de tres abortos en el segundo trimestre del embarazo y un embarazo complicado por preeclampsia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- La exploración física mostró la presencia de lesiones vasculíticas a nivel acral, así como crepitantes en velcro.

- La saturación de oxígeno (SatO₂) era del 91% al aire ambiente, con ligera taquipnea y taquicardia a 110 latidos por minuto (lpm). No presentaba edema ni signos de trombosis venosa profunda.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

■ Analíticas

- **Serología y estudio inmunológico:** se solicitó durante el ingreso y evidenció la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título de 1/320 con punteado fino nuclear y citoplasmático, anticoagulante lúpico positivo, anti-β2 glicoproteína IgG 99 UI/mL y anticardiolipina IgG 149 GPL/mL.

Se observó también positividad para anti-ADN (27 UI/mL) y anti-RO (75 UI/mL). El resto del perfil de anticuerpos resultó negativo (anticentrómero, anti-SCL 70, anti-La, anti-SM, anticuerpos anticito plasma de neutrófilo [ANCA] y anti-Jo1).

- **Hemograma:** El resto del hemograma y la bioquímica general (creatinina, iones, aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT] y γ-glutamilttransferasa [GGT], fosfatasa alcalina y bilirrubina total), resultaron normales, con la excepción de la lactato deshidrogenasa (LDH) que presentaba valores en torno a 410 UI/mL. El estudio del complemento fue normal, y el sedimento de orina no resultó patológico.

■ Pruebas de imagen

- **Radiografía de tórax:** en la radiografía inicial de febrero de 2020 se visualizó un patrón intersticial bilateral (**Figura 1**).
- **Tomografía axial computarizada (TAC):** se realizó una TAC de tórax (**Figura 2**), que demostró una extensa afectación pulmonar bilateral difusa, de distribución fundamentalmente periférica con bronquiectasias de tracción, compatible con una probable neumonía intersticial usual (NIU).
- En el estudio de control (**Figura 3**) realizado en mayo de 2020, a pesar del tratamiento sistémico inicial, se observó un marcado empeoramiento, con extensas opacidades bilaterales consistentes en un engrosamiento difuso intersticial y bronquiectasias de tracción.

■ Pruebas funcionales respiratorias

- El estudio de la función respiratoria (**Figura 4**) realizado en abril de 2020 evidenció una disminución de la capacidad vital forzada (CVF) compatible con restricción, y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) muy disminuida, con un valor del 34%.

DIAGNÓSTICO

El paciente es diagnosticado de **enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en el contexto de síndrome antisintetasa MDA5**.



Figura 1. Radiografía de tórax (febrero de 2020): se observa un patrón intersticial bilateral.

TRATAMIENTO

Dada la sospecha de EPID rápidamente progresiva en el contexto de una enfermedad inmunológica de base, se inicia tratamiento con bolos de 250 mg de metilprednisolona intravenosa, ciclofosfamida intravenosa (500 mg intravenosa cada 2 semanas durante 3 meses) con 6 pulsos de 125 mg de metilprednisolona en cada infusión de ciclofosfamida, y se amplía el estudio de perfil antisintetasa en febrero de 2020. En dicho estudio se observa una positividad con títulos elevados para anti-MDA5, lo que confirma el diagnóstico de EPID en el contexto de síndrome antisintetasa MDA5, motivo por el cual se prosigue en el tratamiento inmunomodulador con rituximab 1 g cada 15 días una vez que finaliza el tratamiento con ciclofosfamida, pero no se observa mejoría clínica ni radiológica (**Figura 3**) en mayo de 2020.

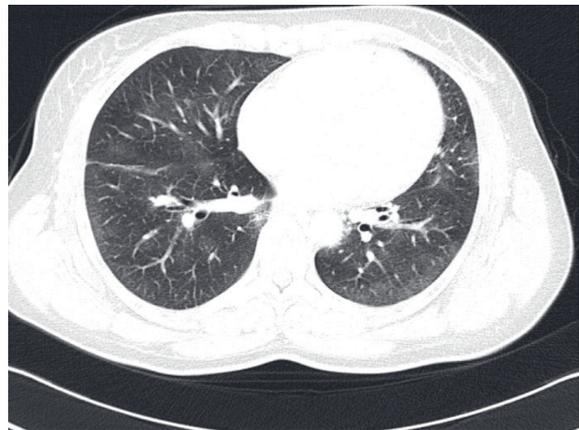
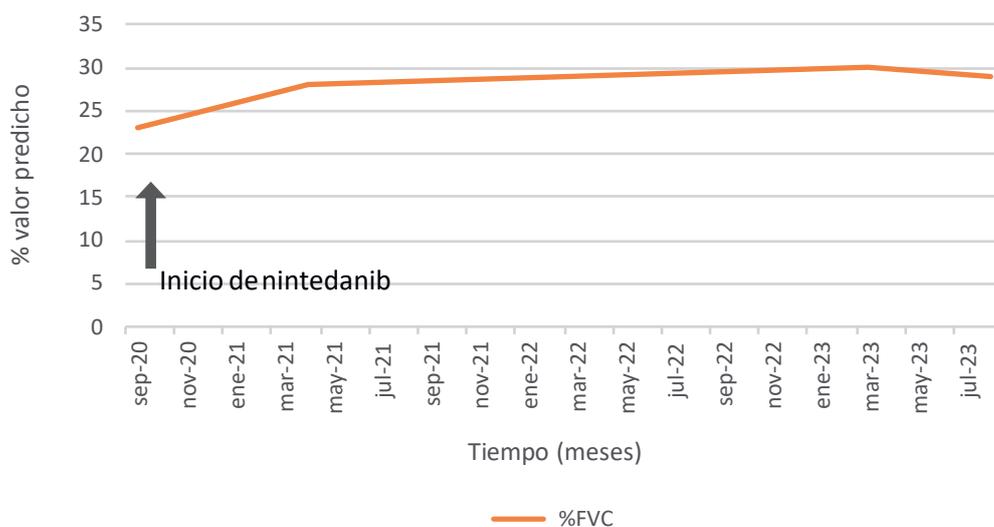


Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax (TAC) (febrero de 2020): se muestra una extensa afectación pulmonar bilateral difusa de distribución periférica fundamentalmente, con bronquiectasias de tracción, compatible con una probable neumonía intersticial usual.



Figura 3. Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax (mayo de 2020): se objetiva un marcado empeoramiento, con extensas opacidades bilaterales consistentes en un engrosamiento difuso intersticial y bronquiectasias de tracción.



FVC: capacidad vital forzada.

Figura 4. Evolución de las pruebas funcionales respiratorias.

MANEJO Y EVOLUCIÓN

A los 3 meses del inicio del tratamiento, en febrero de 2020, la paciente presenta empeoramiento brusco marcado de su situación respiratoria. Dado que en ese momento ya se ha comentado cómo se ha intensificado el tratamiento para su enfermedad intersticial, se decide realizar despistaje de otros procesos concomitantes, motivo por el que se solicita una angio-TC de tórax que demuestra la presencia de tromboembolismo pulmonar agudo. Dada la existencia previa de anticuerpos antifosfolípido positivos, se decide instaurar anticoagulación con acenocumarol por el probable síndrome antifosfolípido (SAF) asociado.

A lo largo de los 6 meses siguientes (agosto-septiembre de 2020), y de forma gradual, se objetiva empeoramiento de su situación respiratoria, motivo por el cual se implementa tratamiento con micofenolato mofetilo a dosis de 2.500 mg al día, con eventual combinación con tacrólimus a dosis de 3 mg al día, junto con prednisona a dosis de 7,5 mg al día.

A pesar de este abordaje y no conseguir mejoría a nivel respiratorio, se decide añadir nintedanib a dosis de 150 mg cada 12 horas. Esta terapéutica se emplea bajo tratamiento inmunosupresor y anticoagulante. Dado que el riesgo protrombótico de la paciente es elevado, se decide mantener de forma indefinida la anticoagulación con acenocumarol. Aunque resulta atractivo el uso de otros anticoagu-

lantes orales con inhibición directa del factor X, se decide mantener acenocumarol debido al riesgo de recurrencia con estos nuevos anticoagulantes en el SAF.

Con dicha estrategia, en las distintas pruebas de imagen repetida, la paciente se mantiene estable y sin evidencia de progresión de su enfermedad pulmonar; asimismo, se constata su estabilidad en las pruebas funcionales respiratorias. Los estudios de perfil hepático siguientes no se han visto alterados.

La tolerancia digestiva es aceptable con tratamiento sintomático cuando lo precisa. Además, en cuanto al control del tratamiento anticoagulante, no se ha visto mermado ni alterado en las pruebas de anticoagulación pertinentes en los pacientes con SAF.

Desde el inicio del tratamiento con nintedanib no se han observado sangrados mayores ni exteriorización de sangrado de forma clínicamente significativa.

DISCUSIÓN

- Se trata de una paciente con una miopatía inflamatoria de curso agresivo desde el punto de vista pulmonar, con una enfermedad intersticial rápidamente progresiva. En este sentido, el abordaje más habitual suele ser tratamiento

inmunomodulador agresivo de entrada, como se hizo en nuestro caso, con ciclofosfamida, glucocorticoides y rituximab^{1,2}. Además, a pesar del tratamiento inmunosupresor, se ha observado un empeoramiento con características importantes de FPP, lo que ha obligado a iniciar tratamiento con nintedanib.

- El beneficio de nintedanib en la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva se demostró en el estudio INBUILD³, ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 663 pacientes con diversas enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas, con un mínimo de afectación pulmonar del 10% en las pruebas de imagen y con al menos alguno de estos tres criterios en los 2 años anteriores: una disminución de la CVF de al menos el 10% del valor predicho, una disminución de la CVF de entre el 5% y el 10% del valor predicho con un empeoramiento de los síntomas y/o un aumento de la extensión de la fibrosis mostrada en la TAC³. El tratamiento antifibrótico ha conseguido esta-

bilizar la progresión de la enfermedad pulmonar sin que la paciente haya presentado evidencia de eventos adversos significativos.

- La experiencia del tratamiento con nintedanib en pacientes con miopatía inflamatoria fue observada en un estudio de vida real que demostró su efectividad y seguridad⁴. A pesar del antecedente de tratamiento antitrombótico y del riesgo de sangrado inherente de nintedanib por su inhibición sobre el VEGFR y el PDGFR^{5,6}, no se han documentado hasta la fecha (3 años de seguimiento) episodios de sangrado externo ni otras complicaciones sobreañadidas con el uso combinado de acenocumarol y nintedanib en nuestro caso. Este hecho ha generado preocupación entre los clínicos y, en ese sentido, el registro EMPIRE observó que, aunque había un bajo porcentaje de pacientes tratados con la combinación de nintedanib con anticoagulantes, la incidencia de sangrado en dicho grupo fue baja (0,29%)⁷.

CONCLUSIÓN

- En conclusión, este caso presenta una paciente con miopatía inflamatoria MDA5 que se caracteriza por una fibrosis pulmonar rápidamente progresiva y un SAF en tratamiento antitrombótico, ha presentado buena respuesta al tratamiento combinado inmunomodulador y antifibrótico, con un aceptable perfil de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, Imura Y, Yagita M, Yoshifuji H, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):488-98.
2. So H, Wong VTL, Lao VWN, Pang HT, Yip RML. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(7):1983-9.
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
4. Liang J, Cao H, Yang Y, Ke Y, Yu Y, Sun C, et al. Efficacy and Tolerability of Nintedanib in Idiopathic-Inflammatory-Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: A Pilot Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:626953.
5. Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, Voest EE. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway. *Curr Clin Pharmacol*. 2008;3(2):132-43.
6. Ficha técnica de Ofev®. Boehringer Ingelheim. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979004/FT_114979004.html (consultado: 12 de diciembre de 2023).
7. Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, Kus J, Hájková M, Müller V, et al. Anticoagulant Use and Bleeding Risk in Central European Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Treated with Antifibrotic Therapy: Real-World Data from EMPIRE. *Drug Saf*. 2020;43(10):971-80.

Esta publicación ha sido patrocinada por Boehringer Ingelheim.

© 2024 Los Autores

© 2024 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group

