

Monitoreo del tratamiento en fibrosis pulmonar idiopática: CVF o DLCO?

Correspondencia:

Pablo Curbelo
Domicilio Postal: Dublin 2149, Montevideo (11500)
Tel.: 26008386/ Fax: 29153000 int 1222
E-mail: curbelop@gmail.com

Autor: Pablo Curbelo

Departamento de Intersticiales de la Asociación Latinoamericana de Tórax

Recibido: 09.11.2013
Aceptado: 24.01.2014

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad con alta morbimortalidad en la que, hasta el presente, contamos con escasos recursos terapéuticos que se limitan al tratamiento farmacológico con pirfenidona, recientemente aprobado, o bien al trasplante pulmonar.

La cuestión sobre el parámetro más adecuado para el monitoreo en la FPI lleva implícitos algunos interrogantes: 1) ¿Cuál es el tratamiento que pretendemos monitorear?, 2) ¿Qué parámetro del laboratorio de exploración funcional tiene mayor nivel de evidencia para el monitoreo del tratamiento en la FPI? y 3) ¿Qué limitaciones pueden tener estos parámetros en su interpretación, accesibilidad o costo?

El único fármaco aprobado hasta el presente para el tratamiento de la FPI es la pirfenidona. La droga ha sido autorizada en Japón, Asia, Europa y América Latina para el tratamiento de la FPI leve a moderada. Su aprobación en USA está supeditada a los resultados del ensayo clínico en curso (ascend trial), cuyo objetivo es confirmar la eficacia y seguridad de la droga contra placebo.

Por lo tanto, en el presente, hablar de monitoreo del tratamiento médico de la FPI implica hablar del monitoreo de la respuesta clínica a la pirfenidona. Excede el propósito de esta discusión el monitoreo del tratamiento con corticoides de la exacerbación aguda de la FPI.

Las guías de manejo de FPI de ATS/ERS /JRS/ALAT del año 2011 no recomendaron el tratamiento con pirfenidona. Tampoco recomendaron un único parámetro fisiológico para el monitoreo clínico de los pacientes. Cabe aclarar que las guías fueron aprobadas por las sociedades participantes antes de la aprobación de la pirfenidona por la Agencia Europea de Medicina (EMA) en diciembre de 2010.

Las guías recomiendan el monitoreo en forma conjunta con CVF y DLCO, y concluyen que ambos parámetros funcionales son los más estandarizados para el monitoreo y cuantificación de la progresión de la enfermedad, siendo superiores a

la cuantificación de la disnea, los hallazgos de la TC de tórax de alta resolución o la presencia de exacerbaciones agudas de la enfermedad¹.

Un primer aspecto a considerar es que ningún parámetro fisiológico ha sido confirmado como subrogante de mortalidad, por lo que una mejoría de estos parámetros no permite inferir mejoría de la sobrevida de los pacientes con el tratamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora del monitoreo clínico es que ambos parámetros cuantifican distintos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad. Por un lado, la CVF cuantifica la restricción asociada a la progresión lesional de la fibrosis pulmonar y, por otro lado, la DLCO valora el intercambio gaseoso que puede estar relacionado no sólo a la fibrosis sino también a factores como el compromiso vascular y desarrollo de hipertensión pulmonar, o la presencia de enfisema asociado.

Distintos estudios han demostrado una buena correlación entre ambos parámetros (CVF y DLCO) con el curso clínico y la sobrevida de los pacientes con FPI.

Un descenso de la CVF de 10% en un período de 6 meses o un descenso de la DLCO de 15% en el mismo período son predictores de riesgo de progresión de la enfermedad y de mortalidad².

De ambos parámetros funcionales, la CVF es el más estudiado y ha sido el *endpoint* primario en la mayoría de los ensayos clínicos randomizados en FPI. A modo de ejemplo, los ensayos clínicos randomizados CAPACITY 1 y 2, que dieron lugar a la aprobación de la pirfenidona, utilizaron como *endpoint* primario el porcentaje de cambio en la CVF a las 72 semanas. El estudio 004 y el análisis del pool de datos de ambos estudios (004 y 006) demostraron reducción significativa del descenso porcentual de la CVF con respecto a placebo³. Asimismo, un ensayo clínico japonés previo a los anteriores utilizó como *endpoint* primario la mejoría de la caída de la capacidad vital.

Distintos estudios fortalecen la evidencia de la validez de la CVF como *endpoint* clínico. El análisis retrospectivo de dos ensayos clínicos con

interferón δ 1-b en FPI ha confirmado a la CVF como un parámetro seguro, válido y sensible para el seguimiento de pacientes con FPI. En estos ensayos, la CVF se mostró como un parámetro seguro y con estabilidad mantenida entre los estudios de *screening* y la visita 1. La CVF se ha validado en el mismo estudio, mostrando buena correlación con otros parámetros como DLCO, distancia recorrida en 6 minutos y cuestionarios de calidad de vida. Por último, la CVF se mostró como un parámetro sensible con una buena correlación con los cambios evolutivos de la DLCO, distancia recorrida en 6 minutos y cuestionarios de calidad de vida a lo largo del ensayo clínico⁴.

Estudios más recientes demostraron que aún cambios menores o “marginales” en la CVF en 6 meses, como la caída de 5 a 10%, duplican el riesgo de muerte en el año siguiente⁵. Otro estudio mostró que incluso la caída porcentual y no absoluta de la CVF en 10% (por ejemplo de 55% a 50%) es predictiva de mala evolución. El mismo estudio define y propone un cambio de CVF de 2 a 6% como la diferencia clínica mínimamente importante para el seguimiento de los pacientes⁶.

Sin embargo y pese a estas evidencias, la CVF ha mostrado limitaciones para el seguimiento clínico en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE). En estos pacientes se alteran los parámetros funcionales típicos de la enfermedad restrictiva. Los volúmenes pulmonares pueden estar preservados, con valores basales de la CV mayores que en la FPI aislada y menor descenso anual de la CV^{7,8}. Por lo tanto, en los pacientes con CFPE, la CVF no es un buen estudio de monitoreo de la terapéutica.

Con respecto a la DLCO, en general ha sido utilizada como *endpoint* secundario en los ensayos clínicos randomizados en FPI. Por ejemplo, fue utilizada como *endpoint* secundario en los estudios Capacity 1 y 2. Los dos estudios Capacity por separado (004 y 006) y el análisis del pool de ambos fueron negativos en demostrar mejoría significativa del descenso de la DLCO en la rama con pirfenidona contra placebo³.

Por otro lado, los valores de la DLCO también pueden ser difíciles de interpretar en los pacientes con CFPE o aquellos que asocian vasculopatía e hipertensión pulmonar.

Los valores basales de la DLCO pueden ser menores en pacientes con CFPE que en la FPI aislada, probablemente por la alteración de intercambio gaseoso que determina ambas afecciones en forma concomitante⁸.

En la FPI asociada a hipertensión arterial pulmonar se constata un descenso marcado de la DLCO y muy mal pronóstico. La severidad y el pronóstico se correlacionan con la disminución de la tolerancia al ejercicio y la severidad de los parámetros hemodinámicos⁹. En estos casos, la CVF y la DLCO no son predictores de la evolución de la enfermedad.

Por lo antedicho, la DLCO es un parámetro difícil de interpretar y que se modifica en caso de comorbilidad de la fibrosis pulmonar con enfisema y/o hipertensión pulmonar.

Otro aspecto a considerar es la disponibilidad y el costo de ambos estudios. Por un lado, el estudio con CVF es de acceso universal en la práctica clínica, en cambio, la medición de la DLCO no siempre está disponible. A modo de ejemplo, en la encuesta de enfermedades intersticiales de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), el 60% de los neumólogos encuestados refirió no contar con DLCO en su práctica diaria¹⁰. A esto hay que agregarle el costo relativamente elevado de la DLCO.

Volviendo a la pregunta inicial: *CVF o DLCO?*

Como vimos, ambos parámetros tienen limitaciones en la interpretación en pacientes con comorbilidades como enfisema o hipertensión pulmonar. Además, ambos cuantifican aspectos fisiopatológicos diferentes de la enfermedad, por lo cual brindan información diferente y complementaria.

Si bien hasta el presente no contamos con un parámetro fisiológico subrogante de mortalidad, si no hay limitaciones de accesibilidad o costo, o en caso de comorbilidad con enfisema o hipertensión pulmonar, deberían utilizarse ambos parámetros (CVF y DLCO) para el monitoreo del tratamiento en la FPI. En caso contrario la CVF puede ser el parámetro de monitoreo a elegir dado que:

1. Es el parámetro mejor estudiado, que reúne mayor evidencia respecto a seguridad, validez y sensibilidad.
2. Los ensayos clínicos con pirfenidona han demostrado efecto beneficioso con la CVF como *endpoint* primario y no han mostrado mejoría del descenso de la DLCO.
3. La CVF no presenta limitaciones en cuanto a su accesibilidad ni costo.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
2. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-542.
3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al, for the CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-69
4. du Bois M, Weycker D, Albera C, et al. Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Test Properties and Minimal Clinically Important Difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382-1389.
5. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830-835.
6. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012;67: 407-411.
7. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1209-1215.
8. Jankowich M, Rounds S. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome. *Chest* 2012; 141(1): 222-231.
9. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-752.
10. Curbelo P. Encuesta de EPID en Latinoamérica – ALAT 2013. *Respirar* 2013 (5): 2, 5-8.