Lexipafant en la pancreatitis aguda grave

MIGUEL PÉREZ-MATEO Y JUAN F. MARTÍNEZ
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

La pancreatitis aguda (PA) sigue una evolución grave en el 20% de los casos, en los que se presentan complicaciones locales y sistémicas[1-3]. La mortalidad en las formas graves es de alrededor del 25%, debido fundamentalmente al fallo multiorgánico[4]. Por otra parte, ha quedado hoy bien establecido que el fallo multiorgánico en la PA se precede de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (fig. 1). El SRIS es un proceso complejo y dinámico en el que tienen un papel importante muchos factores y/o mediadores, como las citocinas, la activación de leucocitos y células endoteliales, las enzimas pancreáticas, el estrés oxidativo y los trastornos de perfusión[5-8] (fig. 2). De todas formas, aún no se han determinado el peso relativo y la secuencia de aparición de tales factores en el SRIS.
El factor activador de plaquetas *(platelet-activating factor* [PAF]) es una molécula con acción proinflamatoria implicada en una amplia variedad de acontecimientos fisiológicos y patológicos, como el asma, el shock endotóxico, la úlcera gastrointestinal y la PA[9-10]. El desarrollo, en su momento, de antagonistas del PAF abrió un estimulante panorama terapéutico[11-12].

Puntos clave

- El factor activador de plaquetas (PAF) tiene un papel decisivo en el proceso inflamatorio característico de la PA al inducir la agregación plaquetaria, activar neutrófilos y monocitos e incrementar la permeabilidad vascular.
- Los antagonistas del PAF mejoran la lesión pancreática y pulmonar, así como los trastornos hemodinámicos en los modelos experimentales de PA.
- Los ensayos clínicos en fase II con lexipafant (antagonista del PAF) mostraron cierta eficacia en la reducción de fallo orgánico en los pacientes tratados, pero sin influencia sobre la mortalidad.
- Los ensayos en fase III con lexipafant en PA grave, caracterizados por incluir un número muy amplio de pacientes, ofrecieron resultados negativos para alcanzar el objetivo primario, concretado en la reducción del fallo orgánico.
- Las pruebas de que se dispone hoy día no justifican el empleo del lexipafant en la PA grave y no es probable que existan datos más favorables en el futuro próximo.

¿Qué es el factor activador de plaquetas?

El PAF es un fosfolípido de bajo peso molecular que actúa por medio de receptores específicos de la superficie celular, identificados en varias células como las plaquetas, los leucocitos y las células endoteliales[13]. Los estímulos para la producción de PAF incluyen al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la trombina, los leucotrienos, la bradiquinina, los radicales libres de oxígeno y la histamina[14]. Se libera por la acción de la fosfolipasa A2 sobre los fosfolípidos de la membrana celular (monocitos-macrófagos activados, neutrófilos, plaquetas, células endoteliales). También se ha demostrado que los acinis pancreáticos aislados sintetizan el PAF y que la concentración en tejido pancreático se eleva en la fase aguda de la pancreatitis[15]. Entre sus acciones destaca la inducción de la agregación plaquetaria, la activación de neutrófilos y monocitos y, especialmente, el incremento de la permeabilidad vascular. Este efecto condiciona una extravasación plasmática generalizada y colabora en los trastornos circulatorios característicos de la PA.

El factor activador de plaquetas en la pancreatitis aguda. Datos experimentales

La evidencia sobre la que se fundamenta el papel crucial del PAF en la PA procede de la experimentación con animales[14,16,17]. La PA experimental se asocia con una elevación en las concentraciones plasmáticas de PAF y la inyección de PAF produce pancreatitis o aumenta su gravedad[18,19]. Los antagonistas del PAF mejoran la lesión pancreática y pulmonar, así como los trastornos hemodinámicos en los modelos experimentales ensayados[14-18,20-23]. Sin embargo, no todos los estudios coinciden y en algunos no se demuestra mejoría en la supervivencia de los animales tratados[24]. Por otra parte, la PAF-acetilhidrolasa recombinante, enzima causante de la inactivación del PAF, mejora la lesión pancreática y pulmonar[25].

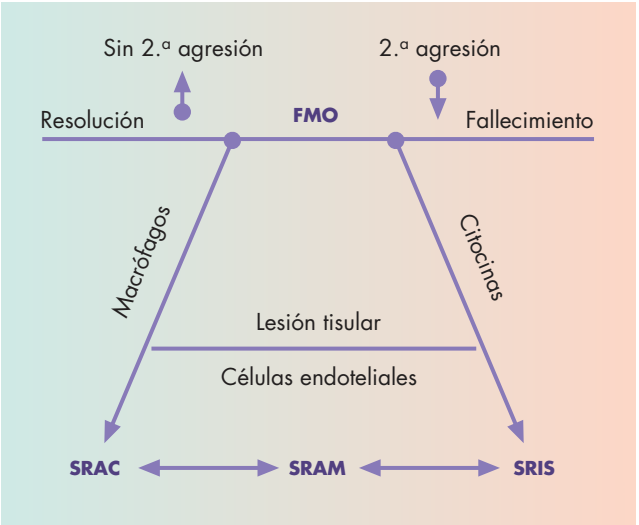

Figura 1. *El péndulo y el espectro de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de respuesta antagonista mixto (SRAM) y síndrome de respuesta antiinflamatoria compensador (SRAC).*
FMO : fallo multiorgánico.

Ensayos clínicos con lexipafant

El desarrollo de un potente antagonista del PAF (BB-882, lexipafant) por la British Biotech Pharmaceuticals (Oxford, Reino Unido) y los éxitos experimentales indujeron la realización de ensayos clínicos. El primero de ellos (fase II) se realizó en 5 centros del Reino Unido e incluyó a pacientes con PA leve y grave[26]. Se administraron 60 mg/día del antagonista dentro de las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas. El lexipafant redujo la concentración sérica de citocinas proinflamatorias (IL-6,IL-8), así como la incidencia de fallo orgánico, pero no modificó la mortalidad. En el segundo estudio[27], también en fase II, desarrollado en 11 hospitales escoceses, se probó el lexipafant en pacientes con PA "probablemente grave" (APACHE-II > 5, Glasgow ≥ 3 o proteína C reactiva > 120 mg/l). El resultado más destacable fue la reducción significativa del índice de fallo orgánico. Aunque la mortalidad en el grupo tratado fue el 50% de la observada en el grupo control, no alcanzó significación estadística.
Un tercer estudio con lexipafant (100 mg/día), en fase III, se realizó en 78 centros ingleses e incluyó a 290 pacientes con menos de 72 h de evolución del dolor y APACHE-II > 6[28]. El objetivo primario fue la disminución del fallo orgánico. Los resultados para el citado objetivo, así como para la reducción de complicaciones locales y la mortalidad fueron negativos. Sin embargo, la elevada incidencia de fallo orgánico en el momento del ingreso fue decisiva para que la hipótesis del estudio no se demostrara. Por otra parte, el tratamiento con lexipafant redujo significativamente la formación de seudoquistes (el 5 frente al 14%; p = 0,025) y la sepsis sistémica (el 3 frente al 9%; p = 0,023). Asimismo, la mortalidad atribuible a pancreatitis en pacientes tratados en las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas fue inferior en el grupo de lexipafant. Los principales resultados de estos 3 ensayos se resumen en la tabla 1.
Por último, el estudio más amplio, publicado sólo en forma de resumen, comparó el impacto de 2 dosis de lexipafant (100 mg/día y 10 mg/día durante 1 semana) en pacientes con PA y APACHE-II ≥ 6[29]. Se incluyó a 1.518 pacientes en 83 centros de Norteamérica y 38 de Europa, con menos de 48 h de evolución. No se observaron diferencias con respecto al cambio en el índice de fallo orgánico, la estancia hospitalaria y la mortalidad (el 7, el 8 y el 9% en los grupos placebo, dosis alta y dosis baja, respectivamente).
Con estos desalentadores resultados, la firma propietaria del producto ha decidido no continuar con estudios similares en el futuro inmediato[30].

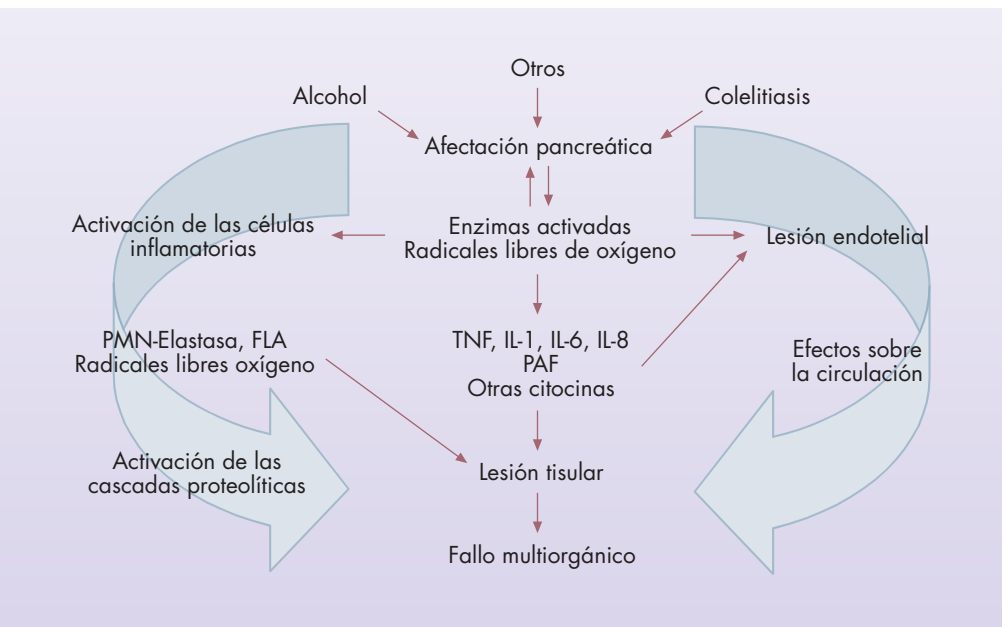

Figura 2. *Mecanismos fisiopatológicos de la pancreatitis aguda. TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PAF: factor activador de plaquetas; FLA: fosfolipasa A; PMN: polimorfonuclear.*

Tabla 1. *Datos de mortalidad en los ensayos clínicos con lexipafant en pancreatitis aguda (PA) (excluido abstract)*

Autor	Gravedad	Definición de gravedad	% de mortalidad en el grupo placebo	% de mortalidad en el grupo tratado	p
Kingsnorth et al[26]	Graves y leves	APACHE-II ≥ 8	5	5	1
McKay et al[27]	Graves sólo	APACHE-II > 5 Glasgow ≥ 3 Proteína C reactiva ≥ 120 mg/l	25	12	0,28
Larvin et al[29]	Graves sólo	APACHE-II > 6			
Grupo global					
Intención de tratar			17	12	0,2
Atribuibles a PA			15	10	0,13
Subgrupo < 48 h de evolución					
Intención de tratar			20	10	0,04
Atribuibles a PA			18	8	0,03

Consideraciones sobre los ensayos clínicos con lexipafant en la pancreatitis aguda

Los ensayos clínicos referidos sugieren los siguientes comentarios y reflexiones:

a) ¿Realmente el lexipafant es ineficaz en la PA o no disponemos de los indicadores necesarios para identificar al subgrupo que podría beneficiarse del tratamiento? En la actualidad, todavía no disponemos del método pronóstico ideal para detectar los casos graves de manera temprana. Por otra parte, el análisis de subgrupos del ensayo clínico más sólido publicado hasta la actualidad[28] hace albergar todavía alguna esperanza sobre su efectividad.

b) ¿Qué escalón del proceso inflamatorio y en qué momento debe ser bloqueado? No es posible responder a esta pregunta con los conocimientos de que se dispone en la actualidad. No obstante, puede aventurarse que las primeras 48 h desde el inicio del cuadro, antes de que se instaure el fallo orgánico, son clave para esta intervención[13]. Por otra parte, es probable que el bloqueo de un solo mediador no sea suficiente para detener el complejo síndrome de respuesta inflamatoria.

Conclusión

Las pruebas de que se dispone hoy día no justifican el empleo del lexipafant en la PA grave y no es probable que existan en el futuro próximo.

Bibliografía

www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11-13, 1992. Arch Surg. 1993;128:586-90.
2. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity and managemenet of acute pancreatitis. Sanorini Consensus Conference. Int J Pancreatol. 1999;25:195-210.
3. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. Gut. 1998;42:886-91.
4. Company L, Sáez J, Martínez J, Aparicio JR, Laveda R, Pérez-Mateo M. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. Pancreatology. 2003;3:144-8.
5. ● **Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. J Pathol. 2000;190:117-25.**
6. Makhija R, Kingsnorth N. Cytokine storm in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9:401-10.
7. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-recative protein and phospholipase A. Gut. 1992;33:1264-7.
8. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Agulló J, Domínguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. Gut. 1994;35:822-7.
9. Formela LJ, Galloway SW. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surg. 1995;82:6-13.
10. Kingsnorth AN. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. Gut. 1997;40:1-4.
11. Anerson BO, Bensard DD, Harken AH. The role of platelet activating factor and its antagonists in shock, sepsis and multiple organ failure. Surgery. 1991;172:415-24.
12. Koltai M, Guinot P, Hosford D, Braquet PG. Platelet activating factor antagonists: scientific background and possible clinical applications. Adv Pharmacol. 1994;28:81-167.
13. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg. 1998;175:76-83.
14. ● **Kingsnorth AN. Platelet-activating factor. Scand J Gastroenterol. 1996;31 suppl 219:28-31.**
15. Zhou W, Levine BA, Olson MS. Platelet activating factor: a mediator of pancreatic inflammation during cerulein hyperstimulation. Am J Pathol. 1993;142:1504-12.
16. Johnson CD. Platelet-activating factor and platelet-activating factor receptor antagonists in acute pancreatitis. Dig Surg. 1999;16:93-101.
17. Curtis LD. Lexipafant (BB-882), a potent PAF antagonist in acute panceratitis. Adv Exp Med Biol. 1996;416:361-3.
18. Konturek SJ, Dembinski A, Konturek PJ, Warzecha Z, Jaworek J, Gustaw P. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in rats. Gut. 1992;33:1268-74.

19. Emmanuelli G. Experimental acute pancreatitis induced by platelet activating factor in rabbits. Am J Pathol. 1989;134:315-26.
20. Wang X, Sun Z, Börjesson A, Haraldsen P, Aldman M, Deng X, et al. Treatment with lexipafant ameliorates the severity of pancreatic microvascular endothelial barrier dysfunction in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. Int J Pancreatol. 1999;25:45-52.
21. Dabroswski A, Gabgryelewicz A, Chyczewski L. The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on cerulean-induced acute pancreatitis with reference to oxygen radicals. Int J Pancreatol. 1991;8:1-11.
22. Fujimura K, Kubota Y, Ogura M, Yamaguchi T, Binnaka T, Tani K, et al. Role of endogenous platelet-activating factor in caerulein-induced acute pancreatitis in rats: protective effects of a PAF-antagonist. J Gastroenterol Hepatol. 1992;7:199-202.
23. Formela LJ, Wood LM, Whittaker M, Kingsnorth AN. Amelioration of experimental acute pancreatitis with a potent platelet-activating factor antagonist. Br J Surg. 1994;81:1783-5.
24. Rivera JA, Werner J, Warshaw AL, Lewandrowski KB, Rattner DW, Fernández-del Castillo C. Lexipafant fails to improve survival in severe necrotizing pancreatitis in rats. Int J Pancreatol. 1998;23:101-6.
25. Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, Frossard JL, Lee HS, Bhagat L, et al. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. Gastroenterology. 1998;115:1238-47.
26. ● **Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. Br J Surg. 1995;82:1414-20.**
27. ● **McKay CJ, Curran F, Sharples C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. Br J Surg. 1997;84:1239-43.**
28. ●● **Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, et al. Double-blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. Gut. 2001;48:62-9.**
29. Larvin M, Ammori B, McMahon J. A doble-blind randomised, placebo-controlled multi-centre trial to evaluate efficacy and safety of two doses of lexipafant in acute pancreatitis therapy (abstract). Pancreatology. 2001;1:279.
30. ●● **Ulrich II CD. Lexipafant in severe pancreatitis: the final word? Curr Gastroenterol Rep. 2001;3:85-7.**

Bibliografía recomendada

Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. J Pathol. 2000;190:117-25.

En este trabajo se actualiza el papel de los diversos mediadores de la inflamación, en la PA incluyendo al PAF. Tiene un apartado muy interesante en el que se establece cómo se puede hacer una traslación de los conocimientos básicos a la clínica práctica en esta enfermedad.

Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, et al. Double-blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. Gut. 2001;48:62-9.

Es el ensayo clínico más amplio, publicado en forma de artículo completo, sobre la eficacia del lexipafant en la PA. Es una buena muestra de la necesidad de realizar estudios multicéntricos suficientemente amplios para demostrar la verdadera eficacia de un fármaco en la PA.

Ulrich II CD. Lexipafant in severe pancreatitis: the final word? Curr Gastroenterol Rep. 2001;3:85-7.

Comentario claramente redactado en el que se resumen los conocimientos básicos sobre el PAF y la eficacia de sus antagonistas en la PA experimental y clínica. Incluye reflexiones sobre el papel del tratamiento inmunomodulador en la PA, teniendo en cuenta los datos actuales, y cómo deberían programarse los futuros estudios en este campo.

Abu-Zidan FM, Windsor JA. Lexipafant and acute pancreatitis: a critical appraisal of the clinical trials. Eur J Surg. 2002;168:215-9.

En este trabajo se subrayan las aportaciones y limitaciones de los ensayos clínicos publicados con lexipafant en PA, y se critican diversos aspectos, que van desde el método científico utilizado hasta la forma en que se han comunicado sus resultados. Recuerda la necesidad de analizar y comunicar los resultados de los ensayos clínicos con independencia de las compañías farmacéuticas.