



TRABAJO FIN DE GRADO

**Resultados en salud de las
nuevas terapias para fibrosis
pulmonar idiopática con
nintedanib y pirfenidona**

Autora: Marina Cejudo Guillén

**Tutores: Mercedes Galván Banqueri
Jesús Sánchez Bursón**

**Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla
Hospital Virgen de Valme
Facultad de Farmacia - Universidad de Sevilla
Sevilla, Julio 2017**



TRABAJO FIN DE GRADO

**Resultados en salud de las nuevas
terapias para fibrosis pulmonar
idiopática con nintedanib y
pirfenidona**

- Trabajo experimental -

Grado en Farmacia

Autora: Marina Cejudo Guillén

Tutores: Mercedes Galván Banqueri
Jesús Sánchez Bursón

Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla
Hospital Virgen de Valme
Facultad de Farmacia - Universidad de Sevilla
Sevilla, Julio 2017

1.- RESUMEN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada a los pulmones. Actualmente hay dos fármacos autorizados para su tratamiento: nintedanib y pirfenidona.

El principal objetivo del trabajo es evaluar la efectividad de ambos fármacos, y como objetivos secundarios, la evaluación de la adecuación de la prescripción y la seguridad. Para ello, se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo, incluyéndose todos los pacientes diagnosticados de FPI tratados con pirfenidona y nintedanib en el Hospital de Valme. Los datos se han obtenido de la historia clínica digital.

Se incluyeron un total de 17 pacientes, ocho de ellos tratados con pirfenidona y nueve de ellos con nintedanib. Entre los pacientes con tratamiento antifibrótico por FPI, se observa que el perfil más abundante es el de hombre de edad avanzada, no fumador y con disnea de esfuerzo. En cuanto a la adecuación de la prescripción de pirfenidona, tres de los ocho pacientes en tratamiento cumplían todos los criterios de prescripción en base a la Guía Farmacoterapéutica del hospital (GFT). Y en el caso del nintedanib, de los nueve pacientes tratados, cinco cumplían todos los criterios de prescripción, en base al Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT). Así, la adecuación a la prescripción es aceptable.

Ambos fármacos presentan una efectividad moderada en base a la variable espirométrica (Capacidad Vital Forzada o CVF), lo cual se ha observado realizando 3 mediciones, a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento. En dichas mediciones se valoraba si el paciente presentaba o no una reducción de la CVF mayor del 10%. Los resultados muestran que algunos de los pacientes habían sufrido reducción de la CVF.

Respecto a la seguridad de los fármacos, los resultados muestran que ambos fármacos presentaron eventos o efectos adversos (EA), siendo la mayoría de ellos gastrointestinales, en caso de la pirfenidona 37,5% de pacientes y 66,6% en caso del nintedanib. Un menor porcentaje de pacientes sufrieron pérdida de peso, rash cutáneo o hepatotoxicidad.

Palabras clave: Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) – Nintedanib – Pirfenidona – Neumología.

2.- ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	1
3.- INTRODUCCIÓN.....	3
3.1.- DATOS CLÍNICOS.....	3
3.2.- PIRFENIDONA.....	6
3.3.- NINTEDANIB.....	10
4.- OBJETIVO.....	14
5.- METODOLOGÍA.....	15
5.1.- DISEÑO.....	15
5.2.- PROCEDIMIENTO DE TRABAJO.....	15
5.3.- VARIABLES.....	16
6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
7.- CONCLUSIONES.....	27
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	28

3.- INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada a los pulmones, de etiología desconocida, afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y se caracteriza clínicamente por un deterioro progresivo de la función pulmonar con disnea como síntoma principal (Xaubet *et al.*, 2013).

Se trata de una enfermedad rara, con una incidencia estimada de entre 4,6 y 7,4 por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de 13/100.000 en mujeres y 20/100.000 en hombres. En base a estos datos, se estima que actualmente esta enfermedad podría estar afectando a unas 7.500 personas en España (Xaubet *et al.*, 2013).

3.1.- DATOS CLÍNICOS

Diagnóstico

Para su diagnóstico definitivo se requiere la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo o toxicidad por fármacos), así como la evidencia radiológica de patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y/o la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica (García-Río *et al.*, 2013; Xaubet *et al.*, 2013).

En la figura 1 se puede observar una extensa fibrosis tanto en las imágenes de TACAR que se refleja en la remodelación pulmonar avanzada y la fibrosis tisular en las imágenes de biopsia pulmonar quirúrgica.

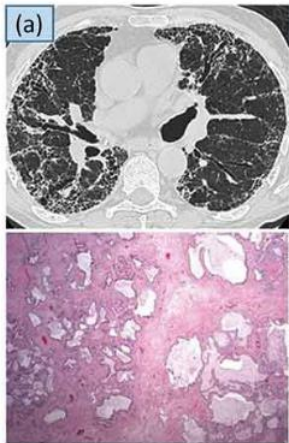


Figura 1.- Corte transversal (panel superior) y biopsia pulmonar quirúrgica histopatología (panel inferior) de los pacientes diagnosticados con fibrosis pulmonar idiopática (Adaptado de (Meyer, 2017)).

Cuadro clínico

La FPI es de comienzo insidioso y suele caracterizarse por disnea de esfuerzo progresiva, en muchas ocasiones acompañada de tos improductiva, crepitantes bibasales e en la auscultación y acropaquias (AEMPS, 2016).

Evolución y pronóstico

La historia natural es variable e impredecible en el momento de su diagnóstico, presentando un mal pronóstico (Jeldres and Labarca, 2017a). Se asocia a una disminución progresiva de la función pulmonar, ocasionando fallo respiratorio o comorbilidades concomitantes que desencadenan la muerte. En algunos casos, la evolución de la enfermedad se presenta de forma estable durante 2-3 años, en cambio en otros es de corta duración y de progresión rápida (forma acelerada). Con una supervivencia media estimada de 2 a 5 años desde el inicio de los síntomas (Xaubet *et al.*, 2013).

En la gran mayoría de pacientes se presenta con un deterioro clínico y funcional de lenta progresión que finalmente ocasiona una insuficiencia respiratoria crónica (progresión lenta). Además, una minoría puede experimentar episodios de exacerbaciones agudas u otras complicaciones causando empeoramiento de la FPI o incluso la muerte (Figura 2) (AEMPS, 2016; Paterniti *et al.*, 2017).

Alguno de los factores asociados a una peor evolución son: edad >70 años; comorbilidades (HP, enfisema y carcinoma broncogénico); grado de disnea basal y su incremento en el tiempo;

Capacidad de difusión pulmonar (DLco) menor del 40% en el momento del diagnóstico; descenso $\geq 10\%$ de la FVC y $\geq 15\%$ de la DLco en 6-12 meses; una reducción > 50 m en la distancia recorrida en 24 semanas se asocia a un aumento de 4 veces del riesgo de muerte en un año (HR = 4.27; IC 95%: 2,57-7,10); extensión de la fibrosis en el TCAR, biomarcadores (Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

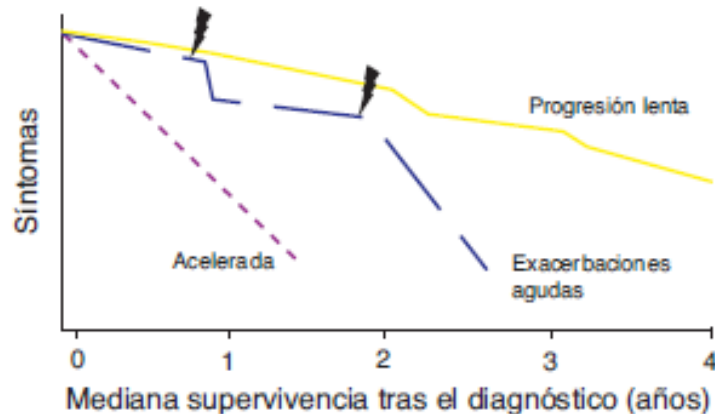


Figura 2.- Historia natural de la fibrosis pulmonar idiopática (Xaubet *et al.*, 2013).

Grados de gravedad

Intensidad leve-moderada: FVC $\geq 50\%$ y DLco $\geq 35\%$.

Intensidad grave: FVC $< 50\%$ y/o DLco $< 35\%$ (Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Tratamiento

Hasta la fecha existen dos principios activos autorizados para el tratamiento de la FPI: pirfenidona (aprobado en noviembre de 2011) y nintedanib (aprobado en marzo de 2015) (AEMPS, 2016; Scullion *et al.*, 2017).

Durante años el tratamiento con glucocorticoide y/o inmunomoduladores (azatioprina o ciclofosfamida) y/o N-acetilcisteína (NAC) ha sido considerada una opción de tratamiento, si bien en la actualidad no se recomienda su uso debido a su falta de eficacia demostrada (Jeldres Pulgar and Labarca, 2016). En estadios evolucionados, el trasplante pulmonar es el único tratamiento para la FPI que ocasiona una importante mejoría funcional e incremento de la supervivencia a 1, 5 y 10 años del 74%, 45% y 22%, respectivamente (AEMPS, 2016).

3.2.- PIRFENIDONA

Fármaco indicado para el tratamiento de FPI leve-moderada en adultos (Figura 3). Se presenta como cápsulas duras vía oral con 267 mg de principio activo. La dosis diaria recomendada para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, es decir, un total de **2.403 mg/día** (AEMPS, 2015a, 2016). A esa dosis se llega de forma gradual durante un periodo de 14 días de la siguiente forma: 1 cápsula/8h (primeros 7 días), 2 cápsulas/8h (días 8-14), 3 cápsulas/8h (a partir del día 15). En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día (AEMPS, 2015a, 2016).

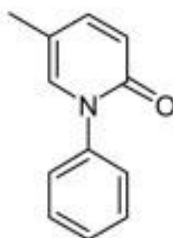


Figura 3.- Estructura molecular de pirfenidona (Adaptado de Ma *et al.*, 2014).

Pertenece al grupo terapéutico de los **inmunosupresores** (ATC: L04AX05). Se cree que posee propiedades antifibróticas y antiinflamatorias *in vitro* y en modelos animales (AEMPS, 2015a, 2016; George and Wells, 2017; Ogura and Kitamura, 2017).

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de la pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que la pirfenidona tiene propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar (Cano-Jiménez, 2012; Roberto Marín and Santos, 2014).

La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que la pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos (Cano-Jiménez, 2012; Roberto Marín and Santos, 2014).

La pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis, así como el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas. Dichas citocinas son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (Roberto Marín and Santos, 2014).

Farmacocinética:

Absorción: La administración de pirfenidona con alimentos reduce la Cmax en un 50%, sin embargo, se recomienda la administración con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos (Roberto Marín and Santos, 2014).

Distribución: Se une principalmente a la albúmina sérica (porcentaje medio total de unión entre el 50% y el 58%). La distribución de la pirfenidona en los tejidos es modesta (volumen de distribución medio de 70 litros) (Roberto Marín and Santos, 2014).

Biotransformación: Aproximadamente el 48% de la pirfenidona es metabolizada principalmente por el Citocromo P1A2 (CYP1A2) (Roberto Marín and Santos, 2014).

Eliminación: El aclaramiento de la pirfenidona parece ser modestamente saturable. Aproximadamente el 80% de la dosis de pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración (Roberto Marín and Santos, 2014).

Pacientes con insuficiencia hepática

La pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (Roberto Marín and Santos, 2014).

La pirfenidona está contraindicada en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal (Roberto Marín and Santos, 2014).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, la pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave

(CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (Roberto Marín and Santos, 2014).

Precauciones:

- *Pacientes de edad avanzada:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 de edad o mayores (Roberto Marín and Santos, 2014).
- *Población pediátrica:* No debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI (Roberto Marín and Santos, 2014).
- *Función hepática:* Se han descrito elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con pirfenidona. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses (Roberto Marín and Santos, 2014).

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

- Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤ 5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento y no volver a reanudarlo (Roberto Marín and Santos, 2014).
- Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento y no volver a reanudarlo en ese paciente (Roberto Marín and Santos, 2014).

Contraindicaciones (Roberto Marín and Santos, 2014):

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (Roberto Marín and Santos, 2014).

Ensayos clínicos:

Los ensayos clínicos pivotaes llevados a cabo con objeto de evaluar la eficacia y seguridad de la pirfenidona que concedieron la autorización al fármaco fueron cuatro estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlado por placebo, en pacientes con FPI. Para ello, los estudios realizados fueron **CAPACITY (PIPF-004 Y PIPF-006)**, **SP3**, **ASCEND (PIPF-016)**. En ambos estudios la variable principal fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada a la semana 72 con respecto a los valores iniciales (AEMPS, 2016).

A continuación se muestra la evolución por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento (Tabla 1 y 2) (AEMPS, 2016).

Tabla 1. Evaluación por categorías de la evaluación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio **PIPF-004** (AEMPS, 2016).

	Pirfenidona 2.403 mg/día (n = 174)	Placebo (n= 174)
Disminución $\geq 10\%$, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (35%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Tabla 2. Evaluación por categorías de la evaluación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio **PIPF-006** (AEMPS, 2016).

	Pirfenidona 2.403 mg/día (n = 171)	Placebo (n= 173)
Disminución $\geq 10\%$, muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución menor del 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

células características en la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática. En la actualidad, no se ha logrado establecer por completo el impacto potencial de la inhibición del VEGFR, ni la actividad anti-angiogénica de nintedanib en la patología de la FPI, pero sí que se ha observado en modelos preclínicos una potente acción antifibrótica y antiinflamatoria (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Farmacocinética:

Absorción: La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a las 2-4 horas tras su administración junto con alimentos (Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Distribución: La unión a proteínas es aproximadamente del 97,8%, considerando la albúmina sérica como la proteína de unión más importante. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre/plasma de 0,87 (Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Biotransformación: Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación se realiza a través de las vías CYP, siendo CYP3A4 la mayormente implicada (Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Eliminación: La principal vía de eliminación es la excreción biliar/fecal, siendo baja la contribución de la vía de eliminación renal (Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Precauciones:

- Mujeres en edad fértil / anticoncepción: Puede causar daño fetal, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento; deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante al menos 3 meses después de la última dosis de nintedanib. Dado que no se ha estudiado el efecto sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales se deben utilizar anticonceptivos de barrera como segunda forma de anticoncepción (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).
- Embarazo: No existe información al respecto pero los estudios preclínicos en animales han mostrado toxicidad para la reproducción por lo que no se debe utilizar durante el embarazo (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

- Lactancia: Por falta de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).
- Fertilidad: No existen evidencias que sustenten un efecto sobre la fertilidad (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).
- Insuficiencia hepática: Se recomienda una adecuada monitorización en casos de insuficiencia hepática leve por posibles efectos adversos y/o modificaciones en las dosis. Dicho fármaco no se recomendaría en caso de insuficiencia moderada o grave (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).
- Insuficiencia renal: no se disponen de estudios para la insuficiencia renal grave o en estadio final de la enfermedad (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).
- Fumadores: se ha observado una disminución del 21% en el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) en los fumadores activos en comparación con aquellos que han dejado de fumar o que nunca lo han hecho, por lo que la eficacia puede verse alterada (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación (AEMPS, 2015b; Rodríguez Llansola *et al.*, 2015).

Ensayos clínicos:

Los ensayos clínicos pivotaes llevados a cabo con objeto de evaluar la eficacia y seguridad del nintedanib que concedieron la autorización al fármaco fueron dos estudios de fase III (**INPULSIS-1 e INPULSIS-2**) y un estudio de soporte de fase II. (Richeldi *et al.*, 2014; AEMPS, 2015c).

Como variable principal se estudió el deterioro en la CVF (ml/año) y como variables secundarias se estudió el tiempo hasta la primera exacerbación aguda, definida como un empeoramiento inexplicable o desarrollo de disnea en menos de 30 días, nuevos infiltrados

pulmonares difusos en la radiografía de tórax y/o nuevas anomalías en el parénquima TACAR sin neumotórax o derrame pleural desde la última visita (Richeldi *et al.*, 2014; AEMPS, 2015c).

El tratamiento con nintedanib mostró diferencias estadísticamente significativas de 125,26 ml y 93,73 ml con respecto a los valores iniciales en la CVF en comparación con placebo en los estudios INPULSIS 1 e INPULSIS2, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados en el deterioro en la tasa anual de la CVF (variable principal) (AEMPS, 2015c).

	INPULSIS 1		INPULSIS 2	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)
SGRQ				
Puntuación inicial (media)	39,79	39,55	39,46	38,39
Diferencia media ajustada a las 52 semanas vs. inicial	4,34	4,39	2,80	5,48
Comparación vs. placebo				
Diferencia ajustada	-0,05		-2,69	
IC 95%	(-2,50; 2,40)		(-4,95; -0,43)	
Valor de p	0,9657		0,0197*	
Tiempo hasta la primera exacerbación aguda				
Pacientes con eventos N (%)	19 (6,1)	11 (5,4)	12 (3,6)	21 (9,6)
Comparación vs. placebo				
HR	1,15		0,38	
IC 95%	(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)	
Valor de p	0,6728		0,0050*	

* Diferencias estadísticamente significativas

En el estudio INPULSIS 1, ninguna de las variables secundarias clave mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de nintedanib. No obstante, en el estudio INPULSIS 2 sí se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados en el SGRQ y exacerbaciones agudas (variables secundarias clave) (AEMPS, 2015c).

	IMPULSIS 1		IMPULSIS 2	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)
CVF inicial (media)	2756,8 ml	2844,5 ml	2672,8 ml	2619 ml
Tasa ajustada de deterioro a 52 sem.	-114,65 ml	-239,91 ml	-113,59 ml	-207,32 ml
Comparación vs. placebo				
Diferencia ajustada	125,26 ml		93,73 ml	
IC 95%	(77,68;172,84)		(44,78;142,68)	
Valor de p	<0,0001*		0,0002*	

*Diferencias estadísticamente significativas

En la evaluación de la seguridad se detectaron **eventos adversos** asociados al fármaco en cuestión, tales como, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución de peso y del apetito y aumento en los valores de las enzimas hepáticas (AEMPS, 2015b, 2015c).

4.- OBJETIVO

1. El principal objetivo es evaluar la efectividad de pirfenidona y nintedanib en pacientes con FPI tratados con alguno de los fármacos.
2. Objetivos secundarios:
 - 2.1 Describir la población de pacientes que padecen FPI del Hospital de Valme que utilizan dichos medicamentos.
 - 2.2 Evaluar la adecuación de la prescripción a los criterios recogidos en la guía farmacoterapéutica del Hospital de Valme para pirfenidona, y en el Informe de Posicionamiento Terapéutico para nintedanib.
 - 2.3 Evaluar la seguridad de ambos fármacos.

5.- METODOLOGÍA

5.1.- DISEÑO

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (Hospital Virgen de Valme), que comprende desde Febrero de 2017 hasta Abril 2017. Los pacientes incluidos en el estudio han sido aquellos diagnosticados de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y que se encuentran en tratamiento con nintedanib o pirfenidona en el Hospital de Valme.

5.2.- PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

En primer lugar, hemos definido las variables a medir con objeto de evaluar la adecuación de la prescripción, la efectividad a través de un seguimiento farmacoterapéutico a los tres, seis y doce meses, y la seguridad de los fármacos. Por otro lado, se ha recogido una lista de los pacientes diagnosticados de FPI tratados con pirfenidona y nintedanib en el hospital.

Posteriormente, hemos recurrido a la base de datos del Hospital de Valme (DIRAYA[®]), recogiendo datos de la historia clínica digital de los pacientes. Los datos fueron tabulados y procesados mediante Excel versión 15.30[®].

Hemos tenido en cuenta una serie de criterios con objeto de evaluar la adecuación de la prescripción. Dichos criterios se encuentran recogidos en el informe para la CFT (Comisión Fármaco-terapéutica) del Hospital de Valme adaptado de Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía en caso de la pirfenidona, y el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) en caso del nintedanib, ya que no se ha evaluado aún en la comisión fármaco-terapéutica (CFT) del hospital.

En caso de la pirfenidona, los criterios tenidos en cuenta han sido los siguientes:

- Tiempo del diagnóstico de FPI de seis a 48 meses
- Edad entre 40 y 80 años
- FVC > 49% y < 81%
- FEV1/FVC > 79%
- %Dlco > 29% y < 91%

- Test de la marcha con distancia recorrida en seis minutos superior a 150 metros
- Ausencia de mejoría de la fibrosis pulmonar idiopática en año anterior.

En caso del nintedanib, los criterios que se han tenido en cuenta han sido los siguientes:

- FPI leve-moderada
- FEV1/FVC > 0,7
- DLCO 35%-90%.

5.3.- VARIABLES

Con el fin de alcanzar los objetivos propuestos en nuestro estudio, se han recogido distintas variables en la población de enfermos de FPI, tratados con pirfenidona y nintedanib.

En primer lugar, se han tenido en cuenta una serie de variables relacionadas con características basales de los pacientes, variables demográficas, como son:

- Edad
- Sexo
- Peso (Kg)
- Talla (cm)
- Fumador (Si/No)
- Cantidad que ingiere de etanol en gramos/día

Así como, variables clínicas:

- Hipertensión arterial previa
- Diabetes mellitus
- Hipercolesterolemia
- Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)
- Fibrilación auricular
- Cardiopatía isquémica
- Ictus
- EPOC

- Asma
- Cor pulmonar
- Anticoagulación
- Grado de disnea: Disnea de esfuerzo/ Disnea de reposo
- FVC basal
- FEV1 basal
- FEV1/FVC basal
- DLCO basal
- Test de la marcha (TM6M) basal

Para la evaluación de la **adecuación** de la prescripción se ha considerado: (i) adecuación, si cumple con todos los criterios establecidos; (ii) adecuación parcial, si hay criterios que cumple y otros que no; (iii) no adecuación, si no cumple con ninguno de los criterios.

Para evaluar la **efectividad** de ambos fármacos, se ha llevado a cabo un seguimiento farmacoterapéutico a los tres, seis y doce meses de las siguientes variables principales:

- Reducción de CVF > 10%
- Reducción DLco \geq 15%

En caso de pirfenidona, todos los pacientes han sido evaluados a los tres meses de iniciar el tratamiento y posteriormente cada seis meses, exigiéndose estabilización o mejoría de la enfermedad (reducción de CVF > 10% y reducción DLco \geq 15%) a lo largo de los primeros doce meses desde inicio del tratamiento. Según el informe para la CFT del Hospital de Valme adaptado de Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Por otro lado en caso de nintedanib, una vez instaurado el tratamiento, se ha realizado de nuevo una evaluación a los seis-doce meses, por si existiese falta de respuesta (reducción de CVF > 10% o de DLCO \geq 15% en un periodo interanual o inferior). Si se detectase falta de respuesta, habría que suspender el tratamiento y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas. Según Informe de Posicionamiento Terapéutico.

Además, con objeto de evaluar la efectividad, se han medido un conjunto de variables clínicas en los grupos de pacientes descritos. Estas variables clínicas han sido:

- Mortalidad por cualquier causa
- Mortalidad por FPI
- Aparición de exacerbación aguda de FPI
- Trasplante pulmonar
- Hospitalización por causa respiratoria

Para evaluar la **seguridad** de ambos fármacos se ha tenido en cuenta una variable dicotómica (Si/No), en función de si el paciente ha presentado algún evento adverso relacionado con la medicación, en caso afirmativo se describe la reacción que ha sufrido.

6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Descripción de los pacientes

Como se puede observar en la tabla 5, la FPI es más frecuente en pacientes hombres con una edad comprendida entre 48 y 83 años, una media cercana a 70 años, resultado que coincide con el sexo y la edad media establecida en el artículo (Noble *et al.*, 2011).

Tabla 5. Variables demográficas de pacientes en estudio.

Variables demográficas	NINTEDANIB	PIRFENIDONA	TOTAL
Total pacientes	9	8	17
Edad, media en años (rango)	71 (48-83)	68,5 (64-75)	70 (48-83)
Sexo			
Hombre	6	6	12
Mujer	3	2	5
Peso, medio (rango) (Kg)	73,55 (47-112)	82,31 (64,5-112)	77,93 (47-112)
Talla, medio (rango) (cm)	150,6 (145-178)	163,86 (145-180)	157,23 (145-180)
Fumador, n (%)	3 (33,33%)	1 (12,5%)	4 (23,53%)
Consumo sustancias tóxicas, n (%)	1 (11,11%)	2 (25%)	3 (17,65%)

Con respecto al consumo de sustancias tóxicas, se ha podido observar en el estudio que la mayoría de pacientes que presentan FPI actualmente no son fumadores, pero sí que muchos de ellos se consideran exfumadores, lo cual puede ser un factor relevante a la hora de padecer la enfermedad como se puede corroborar en los artículos (Noble *et al.*, 2011; King *et al.*, 2014; Richeldi *et al.*, 2014).

Como podemos visualizar en la tabla 6, la mayoría de los pacientes con FPI presentan comorbilidades asociadas, las más frecuentes son hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), patología frecuente en pacientes con FPI según un estudio realizado por (Kreuter *et al.*, 2017). Así como diabetes mellitus en un menor número de casos.

Tabla 6. Variables clínicas de pacientes en estudio.

Variables clínicas	NINTEDANIB	PIRFENIDONA	TOTAL
Total pacientes	9	8	17
HTA previa, n (%)	6 (54,54%)	4 (50%)	10 (52,63%)
Diabetes Mellitus, n (%)	4 (36,36%)	1 (12,5%)	5 (26,32%)
Hipercolesterolemia, n (%)	5 (45,45%)	3 (37,5%)	8 (42,11%)
ERGE, n (%)	2 (18,18%)	5 (62,5%)	7 (36,84%)
Fibrilación auricular, n (%)	0	0	0
Cardiopatía isquémica, n (%)	0	3 (37,5%)	3 (15,79%)
Ictus, n (%)	0	0	0
EPOC, n (%)	0	2 (25%)	2 (10,53%)
Asma, n (%)	0	3 (37,5%)	3 (15,79%)
Cor pulmonar, n (%)	0	0	0
Anticoagulación, n (%)	0	0	0
Grado de disnea			
- Disnea de esfuerzo n (%)	7 (63,64%)	8 (100%)	15 (78,95%)
- Disnea de reposo n (%)	2 (36,36%)	0	2 (11,76%)
FVC basal, media %	75,89%	63,49%	70,05%
FEV1 basal, media %	80,60%	66,08%	73,76%
FEV1/FVC basal, media (rango) (L)	0,817 (0,7-0,98)	0,82 (0,72-0,86)	0,82 (0,7-0,98)
Dlco basal, media (rango) (%)	43,87% (10-70,63)	54,18% (30-78,6)	47,62% (10-78,6)
TM6M basal, media (rango) (m)	301,5 (140-494)	476,57 (350-586)	395,77 (140-586)

Con respecto a las variables medidas en condiciones basales, se observa que la mayoría de los pacientes presentan disnea de esfuerzo en estado basal, un reducido número de pacientes presentan disnea de reposo en condiciones basales. Por otro lado, como se puede visualizar en la tabla 6, tanto la capacidad vital forzada (FVC) como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) basales medidos en los pacientes se encuentra en torno a un 70% lo que equivale a 2 litros aproximadamente lo cual es indicativo que se encuentran disminuidos en pacientes con FPI, dado que los valores normales se consideran $\geq 80\%$. Pero con respecto al nivel de gravedad resulta ser leve, comparado con otros estudios realizados anteriormente (García-Río *et al.*, 2013). Estos resultados son similares a los encontrados en estudios pivotaes (Noble *et al.*, 2011; Richeldi *et al.*, 2014).

Con respecto a la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (FEV1/FVC) se ve incrementada en estos pacientes con respecto a valores normales, lo cual hace diferenciar este tipo de patología restrictiva (FPI) con patologías obstructivas del pulmón. Teniendo en cuenta que estudios anteriores han demostrado que dicha relación se ve incrementada con la gravedad de la restricción. Al ser una enfermedad restrictiva, la reducción del **FEV1** es proporcionalmente menor que la reducción del **FVC**; por tanto el cociente **FEV1/FVC** está aumentado. Como se puede corroborar en el artículo redactado por (Schultz *et al.*, 2016).

6.2 Adecuación de la prescripción

6.2.1 Pirfenidona

Según los datos reflejados en la tabla 7, de los ocho pacientes tratados con pirfenidona, tres de ellos (37,5%) cumplían todos los criterios de prescripción. El 100% cumplía el tiempo de diagnóstico, la edad y ausencia de mejoría en el año anterior. Un 87,5% cumplía los requisitos requeridos de CVF, FEV1/CVF y TM6M. La prueba DLco se midió en cuatro de los ocho pacientes, cumpliéndose el requisito en dichos pacientes. El no cumplimiento de ciertos criterios por la totalidad de pacientes, puede ser debido a problemas técnicos para realizar la prueba.

Tabla 7. Criterios de adecuación de la prescripción de pirfenidona.

PIRFENIDONA (N=8)	
Tiempo del diagnóstico de FPI de 6 a 48 meses	100%
Edad entre 40 y 80 años	100%
FVC > 49% y < 81%	87,50%
FEV1/FVC > 79%	87,50%
%Dlco > 29% y < 91 %	100%
Test de la marcha con distancia recorrida en seis minutos superior a 150 metros	87,5%
Ausencia de mejoría en el año anterior	100%

*Datos calculados teniendo en cuenta un total de ocho pacientes de los que se han obtenido datos.

6.2.2 Nintedanib

Atendiendo a los datos recogidos en la tabla 8, de los nueve pacientes tratados con nintedanib, cinco (55,5%) cumplían todos los criterios de prescripción. El 100% cumplía los requisitos requeridos de diagnóstico de FPI leve-moderada, de FEV1/CVF superior a 0,7 y de ser no candidato a trasplante pulmonar. La prueba DLco se midió en siete de los nueve pacientes, cumpliéndose el requisito en cinco de dichos pacientes. El no cumplimiento del criterio de DLCO 35%-90% por la totalidad de pacientes, puede ser debido a problemas técnicos para realizar la prueba.

Tabla 8. Criterios de adecuación de la prescripción de nintedanib

NINTEDANIB (N=9)	
FPI leve-moderada	100%
Solicitud para trasplante pulmonar (No candidato)	100%
FEV1/FVC > 0,7	100%
DLCO 35%-90%	75,00%

*Datos calculados teniendo en cuenta un total de nueve pacientes de los que se han obtenido datos.

6.3. Efectividad

6.3.1 Seguimiento farmacoterapéutico

Se incluyeron un total de **17 pacientes**, ocho con pirfenidona y nueve con nintedanib, llevándose a cabo distintas mediciones de la CVF a los tres, seis y doce meses desde inicio del tratamiento.

Los resultados de efectividad para **pirfenidona** fueron:

- Transcurridos tres meses, se evaluó la CVF a cinco de los ocho pacientes tratados con este fármaco. Ninguno de ellos presentó una reducción de la CVF > 10%.
- Transcurridos seis meses, se evaluó la CVF a los ocho pacientes; tres de ellos presentaron una reducción de la CVF > 10%.
- Transcurridos doce meses, se evaluó la CVF a cuatro de los ocho pacientes tratados con este fármaco; uno de ellos presentó una reducción de la CVF >10% y no se suspendió el tratamiento.

De todos los pacientes estudiados, tan solo a uno se le suspendió el tratamiento y a otro paciente se le redujo la dosis del fármaco.

Estos resultados coinciden con los estudios pivotaes ``ASCEND`` y ``CAPACITY`` realizados sobre dicho fármaco (Noble *et al.*, 2011; King *et al.*, 2014), donde se observa que la reducción de la CVF es menor en pacientes tratados con dicho fármaco comparado con grupo placebo.

Para **nintedanib**:

- Transcurrido tres meses desde inicio del tratamiento, a todos los pacientes se les evaluó la CVF, presentando tres de ellos una reducción de la CVF > 10%. Entre dichos tres pacientes, sólo le fue suspendido el tratamiento a uno de ellos. Otro de dichos tres pacientes tomaba por error un comprimido cada veinticuatro horas, siendo lo correcto un comprimido cada doce horas. Dicho error en la posología fue comunicado al médico, procediéndose a corregir dicha pauta posológica.
- A los seis y doce meses, se midió a seis de los nueve pacientes tratados con éste fármaco, en ambas fechas; ninguno de los seis presentó una reducción de la CVF > 10%.

Estos resultados coinciden con los estudios pivotaes ``INPULSIS-1`` e ``INPULSIS-2`` realizados sobre dicho fármaco (Richeldi *et al.*, 2014), donde se observa que el descenso de la CVF es menor en pacientes tratados con nintedanib comparado con grupo placebo.

Otra de las variables que se han tenido en cuenta para evaluar la efectividad de los fármacos ha sido la reducción del DLco > 15% a los tres, seis y doce meses desde inicio del tratamiento. Sin embargo, no se han encontrado datos en relación a dicha medida. Portanto, se realiza una propuesta a médicos neumólogos para que lleven a cabo la medición de este parámetro en los distintos pacientes, con objeto de llevar a cabo un seguimiento fármaco-terapéutico más exhaustivo.

6.3.2 Según variables clínicas

Con respecto a la pirfenidona, de un total de ocho pacientes, sólo uno de ellos presentó mortalidad por cualquier causa y cinco presentaron exacerbación aguda de FPI. Ninguno de ellos presentó mortalidad por FPI, solicitud para trasplante pulmonar u hospitalización por causa respiratoria.

Se ha observado en distintos estudios realizados, que pacientes tratados con pirfenidona consiguen reducir la mortalidad asociada o no a la enfermedad con respecto a grupos de pacientes no tratados (Jeldres and Labarca, 2017b), lo cual se puede corroborar en estudios pivotaes del fármaco realizados anteriormente "ASCEND" Y "CAPACITY" (Noble *et al.*, 2011; King *et al.*, 2014). Dichos estudios también concluyen que se ve aumentada la supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con pirfenidona.

También se observa que la posibilidad de realizar trasplante pulmonar y la hospitalización por causa respiratoria se ven reducidas en pacientes tratados con pirfenidona, al igual que se muestra en los estudios realizados por Delanote y colaboradores, así como en el realizado por Ley y colaboradores (Delanote *et al.*, 2016; Ley *et al.*, 2017). Sin embargo, no se ve reducido el riesgo de aparición de exacerbación aguda de FPI, como reflejan Furuya y colaboradores en el estudio publicado en 2017 (Furuya *et al.*, 2017). Este hecho puede constituir un punto de partida en la realización de nuevos estudios sobre dicho fármaco.

De un total de nueve pacientes tratados con nintedanib, tan solo uno de ellos presentó mortalidad por FPI, otro de dichos pacientes mostró exacerbación aguda de FPI y dos de ellos fueron hospitalizados por causas respiratorias. Ninguno de ellos presentó mortalidad por cualquier causa ni fue candidato a trasplante pulmonar, estos resultados coinciden con el estudio realizado por Delanote y colaboradores (Delanote *et al.*, 2016).

Ante dichos resultados, se puede afirmar que el tratamiento con nintedanib consigue reducir el riesgo de mortalidad asociada o no a FPI, así como, la aparición de exacerbación aguda de la enfermedad, estos resultados coinciden con los estudios publicados por Collard y colaboradores, Jeldres y colaboradores, así como con los publicados por Tomioka y colaboradores (Collard *et al.*, 2017; Jeldres and Labarca, 2017a; Tomioka and Takada, 2017). Además, estos resultados pueden corroborarse con estudios pivotaes del fármaco realizados anteriormente: "INPULSIS-1" e "INPULSIS-2" (Richeldi *et al.*, 2014). Por otro lado, también se

observa una reducción en la probabilidad de realizar trasplante pulmonar. En relación a la hospitalización por causa respiratoria, se ve reducida en pacientes tratados en comparación con los pacientes no tratados. Sin embargo, no se consigue erradicar por completo con el tratamiento, mostrando dichos resultados que sería interesante profundizar en el estudio de los mismos en futuras investigaciones.

6.4 Seguridad

En relación a los eventos adversos (EA) sufridos, como se observa en la figura 5, un 75% (n=6) de los pacientes en tratamiento con pirfenidona presentaron EA. Dichos EA fueron: gastrointestinales (37,5%), pérdida de peso (25%), hepatotoxicidad (12,5%) y rash cutáneo (25%). No fue necesario suspender el tratamiento a ninguno de los pacientes objeto de estudio. Como se concluye en estudios pivotaes del fármaco realizados anteriormente (Noble *et al.*, 2011; King *et al.*, 2014; Jeldres and Labarca, 2017b), la mayoría de los eventos adversos son de origen gastrointestinal (náuseas, dispepsia, vómitos y diarrea), este hecho podría ser la causa de la pérdida de peso pero no de apetito que se relaciona con el consumo del fármaco (Hughes *et al.*, 2016). Por otro lado, también es frecuente encontrar trastornos de la piel (rash cutáneo y fotosensibilidad) y discinesia como se puede afirmar en el estudio realizado por Ogura y colaboradores (Ogura and Kitamura, 2017).

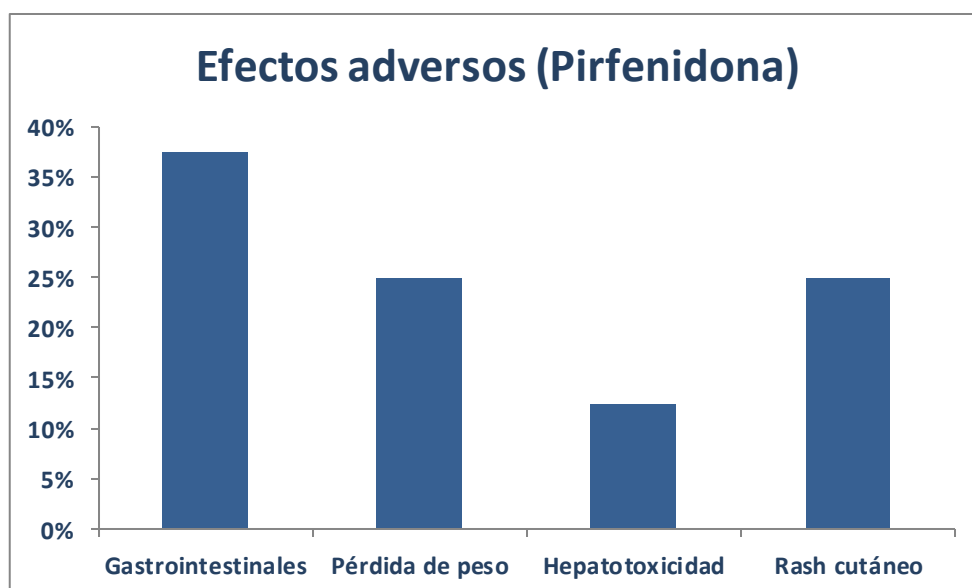


Figura 5.- Efectos adversos principales de pirfenidona

Los eventos adversos mencionados relacionados con el fármaco, son de gravedad moderada o leve. No se han hallado eventos adversos de gravedad elevada por el tratamiento con dicho fármaco hasta la fecha, en consonancia con los resultados mostrados por Fletcher y colaboradores (Fletcher *et al.*, 2016).

El tratamiento con nintedanib pone de manifiesto que el 66,6% (n=6) de los pacientes, presentaron EA al medicamento, tal y como puede observarse en la figura 6. Dichos EA fueron: gastrointestinales (66,6%), pérdida de peso (33,3%), hepatotoxicidad (11,1%) y descompensación de la tensión arterial (11,1%).

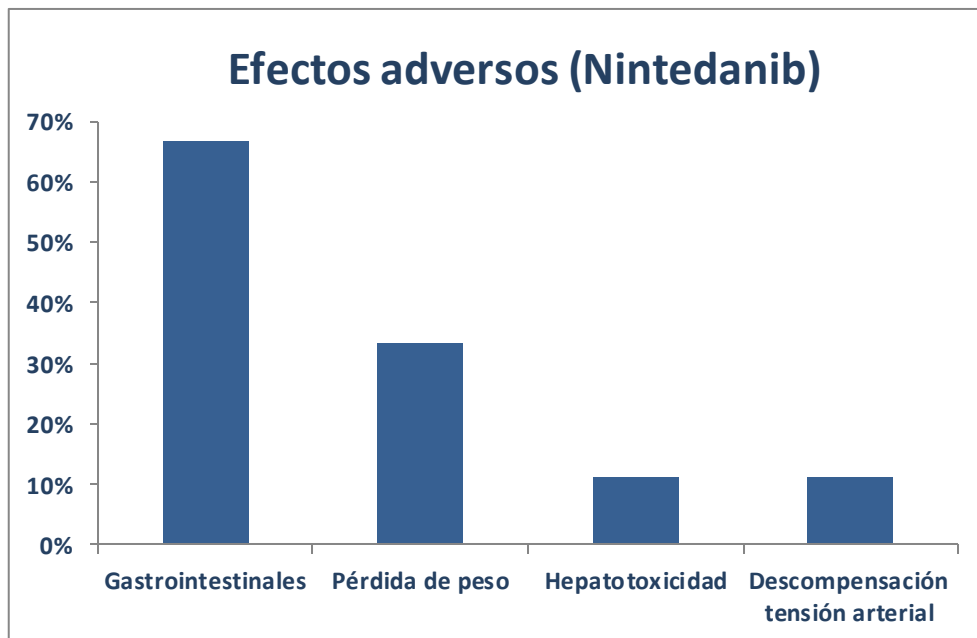


Figura 6.- Efectos adversos principales de nintedanib.

En dos de los casos objeto de estudio fue necesario suspender el tratamiento. Dichos resultados son similares a los recogidos en el estudio realizado por Richeldi y colaboradores (Richeldi *et al.*, 2014), donde concluyen que el principal evento adverso sufrido por los pacientes tratados con nintedanib es la diarrea de intensidad moderada o leve, estos resultados coinciden con los mostrados por Hughes y colaboradores (Hughes *et al.*, 2016). Otro de los EA observados fue una elevación de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) consecuencia de la hepatotoxicidad producida por el fármaco como se puede afirmar en el estudio realizado por Ogura y colaboradores (Ogura and Kitamura, 2017). Los resultados muestran que dichos pacientes pueden sufrir trastornos cardíacos de gravedad variable, desde descompensación de la tensión arterial hasta enfermedades

isquémicas del corazón, los resultados mostrados casan con el estudio realizado por De Lucas-Ramos y colaboradores (de Lucas-Ramos *et al.*, 2012).

7.- CONCLUSIONES

- Tanto pirfenidona como nintedanib tienen una efectividad moderada en base a la variable espirométrica CVF.
- Este estudio evidencia que el perfil predominante entre los pacientes con tratamiento antifibrótico por FPI, es el de hombre de edad avanzada, no fumador y con disnea de esfuerzo.
- La adecuación de la prescripción tanto en el caso de pirfenidona como nintedanib es aceptable o parcial en base al porcentaje de adecuación de cada uno de los criterios de prescripción. En relación a la seguridad de dichos fármacos, ambos presentaron eventos adversos de gravedad entre moderada y leve, siendo la mayoría de ellos efectos gastrointestinales.
- Este trabajo constituye un punto de partida para protocolizar el uso de ambos fármacos en el Servicio de Neumología con el fin de poder garantizar un uso racional de los mismos, así como la suspensión de los mismos en base a su perfil de efectividad/seguridad cuando sea pertinente.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 2015 [cited 2017 May 21]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf)
2. AEMPS. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 2015 [cited 2017 May 21]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf)
3. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pirfenidona Fibrosis Pulmonar Idiopática. 2016;1–7.
4. AEMPS. Informe De Posicionamiento Terapeutico. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. 2015;(Figura 1):1–10.
5. Cano-Jiménez E. Fibrosis pulmonar idiopática: Tratamiento con pirfenidona. Arch Bronconeumol. 2012;48(SUPPL.2):16–8.
6. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2017 May 19 [cited 2017 May 28];49(5):1601339. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526798>
7. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Moro JMR-G, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case–control study (CONSISTE study). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2012;7(May 2017):679–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468057/>

8. Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, Verbeken EK, Verleden GM, Vos R. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016 Nov 18 [cited 2017 May 21];16(1):156. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863518>
9. Fletcher S, Jones MG, Spinks K, Sgalla G, Marshall BG, Limbrey R, et al. The safety of new drug treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2017 May 21];15(11):1483–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532218>
10. Furuya K, Sakamoto S, Shimizu H, Sekiya M, Kinoshita A, Isshiki T, et al. Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respir Med* [Internet]. 2017 May [cited 2017 May 21];126:93–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427556>
11. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Galdiz JB, Giner J, et al. Espirometría. 2013;49(9):388–401.
12. George PM, Wells AU. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2017 May 28];10(5):483–91. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2017.1295846>
13. Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* [Internet]. 2016 Sep 2 [cited 2017 May 21];5(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27598213>
14. Jeldres A, Labarca G. Is nintedanib effective for idiopathic pulmonary fibrosis? *Medwave* [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2017 May 21];17(Suppl2):e6918. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430774>

15. Jeldres A, Labarca G. Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis? Medwave [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2017 May 21];17(Suppl1):e6843. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28112713>
16. Jeldres Pulgar A, Labarca G. Is N-acetylcysteine effective in the treatment of pulmonary fibrosis? Medwave [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2017 May 28];16(Suppl3):e6555. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27689534>
17. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med [Internet]. 2014 May 29 [cited 2017 May 21];370(22):2083–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836312>
18. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Bonella F, et al. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. Respiration [Internet]. 2017 Apr 12 [cited 2017 May 21];93(6):415–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399537>
19. Ley B, Swigris J, Day B-M, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, et al. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2017 May 4 [cited 2017 May 21];rccm.201701-0091OC. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201701-0091OC>
20. Ma Z, Pan Y, Huang W, Yang Y, Wang Z, Li Q, et al. Synthesis and biological evaluation of the pirfenidone derivatives as antifibrotic agents. Bioorg Med Chem Lett [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2017 May 21];24(1):220–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332090>

21. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2017 May 21];1–17. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2017.1312346>
22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011 May 21 [cited 2017 May 21];377(9779):1760–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571362>
23. Ogura T, Kitamura H. Tolerability of treatment with pirfenidone or nintedanib for pulmonary fibrosis in the real world. *Respirology* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 May 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.13059>
24. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2017 Apr 7 [cited 2017 May 21];AnnalsATS.201606-458OC. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28388260>
25. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(22):2071–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1402584>
26. Roberto Marín, Santos B. Informe para la CFT del Hospital de Valme adaptado de Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2014;
27. Rodríguez Llansola B, Martínez López de Castro N, Martínez López I, Fraga Fuentes D. INFORME GENESIS-SEFH. 2015.

28. Schultz K, D'Aquino LC, Soares MR, Gimenez A, Pereira CA de C. Lung volumes and airway resistance in patients with a possible restrictive pattern on spirometry. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 3];42(5):341–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812633>
29. Scullion T, Gorman P, Gibson E, Kelly R, Murtagh E, Minnis P. ANTIFIBROTIC THERAPY IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. *Ulster Med J* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 May 28];86(1):73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298722>
30. Tomioka H, Takada H. Treatment with nintedanib for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol case reports* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 May 21];5(2):e00215. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096998>
31. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-fabrellas E, Franquet T, Molina-molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. 2013;49(8):343–53.