



# BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Hospital regional de alta especialidad ISSSTE Puebla

“Eficacia y seguridad del uso de Nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática: estudio piloto, en pacientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla.”

Tesis para obtener el Diploma de  
Especialidad en Medicina Interna



Presenta:

Dra. Perla Karina Anzures Gómez

Director

MD. Ph. D. Jose Luis Gálvez Romero

Asesor experto

Dr. Saúl Sánchez Romero, neumólogo

Número de registro de protocolo: 144.2021

H. Puebla de Zaragoza enero 2023



**Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla**

Facultad de Medicina

Secretaría de investigación y estudios de posgrado

Instituto de Seguridad Social y Servicios para los trabajadores del Estado

Tesis para obtener grado de Especialidad en Medicina Interna

“Eficacia y seguridad del uso de Nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática: estudio piloto, en pacientes del hospital Regional ISSSTE Puebla.

Presenta:

Dra. Perla Karina Anzures Gómez

Residente de cuarto año de Medicina Interna

Director de tesis:

MD, Ph.D. Jose Luis Gálvez Romero

Asesor metodológico:

Dr. Saúl Sánchez Romero, Neumólogo.

Número de registro de protocolo: 144.2021

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Dr. Arsenio Torres Delgado

Director General del Hospital Regional ISSSTE Puebla

MCFI. Mario Alberto Sorcia Aguilar

Coordinador de Enseñanza e Investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla

Dr. Saúl Sánchez Romero

Médico Neumólogo en el Hospital Regional ISSSTE Puebla

MD, Ph.D. José Luis Gálvez Romero

Jefe del Departamento de Investigación en el Hospital Regional ISSSTE Puebla

## **Dedicatoria**

A mis padres: quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo, de no temer y de alcanzar a ser.

A todos los que han formado parte de esta aventura llamada vida, porque de alguna manera forjaron lo que hoy soy.

## **Agradecimientos**

Al Hospital Regional ISSSTE Puebla, por la oportunidad de pertenecer una vez más.

Dr. José Luis Gálvez Romero, por su esfuerzo y entusiasmo, por la ayuda y la paciencia.

Dr. Enrique Pérez Romero, agradezco su apoyo y enseñanzas, porque su experiencia vale oro.

Al servicio completo de medicina interna y sus ramas, porque gracias a ellos aprendí lo que hoy sé.

## **Contenido**

<b>Dedicatoria</b> .....	4
<b>Agradecimientos</b> .....	5
<b>Resumen</b> .....	8
<b>Antecedentes</b> .....	8
<b>Objetivo</b> .....	8
<b>Material y métodos</b> .....	8
<b>Resultados</b> .....	8
<b>Conclusión</b> .....	8
<b>Introducción</b> .....	10
<b>Antecedentes generales</b> .....	11
<b>Antecedentes específicos</b> .....	11
<b>Justificación</b> .....	14
<b>Planteamiento del problema</b> .....	15
<b>Hipótesis</b> .....	15
<b>Hipótesis de trabajo:</b> .....	15
<b>Hipótesis nula:</b> .....	15
<b>Hipótesis alterna:</b> .....	15
<b>Objetivos</b> .....	16
<b>Objetivo general</b> .....	16
<b>Objetivos específicos</b> .....	16
<b>Infraestructura física y humana</b> .....	17
<b>Recursos Humanos</b> .....	17
<b>Recursos Materiales</b> .....	17
<b>Recursos Financieros</b> .....	17
<b>Aspectos éticos</b> .....	17
<b>Material y métodos</b> .....	18
<b>Diseño del estudio</b> .....	18
<b>Criterios de inclusión</b> .....	18
<b>Criterios de exclusión</b> .....	18
<b>Definición de variables</b> .....	19
<b>Metodología general</b> .....	21

<b>Tamaño de la muestra</b> .....	21
<b>Análisis estadístico</b> .....	21
<b>Resultados</b> .....	22
<b>Discusión</b> .....	25
<b>Conclusiones específicas</b> .....	26
<b>Conclusión general</b> .....	27
<b>Limitantes</b> .....	27
<b>Fortalezas</b> .....	27
<b>Perspectivas</b> .....	27
<b>Bibliografía</b> .....	28
<b>Anexos</b> .....	31
<b>Tomografía de tórax</b> .....	31
.....	31

## **Resumen**

### **Antecedentes**

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad que se caracteriza por proliferación desordenada de fibroblastos, fibrosis y disfunción del parénquima pulmonar (Richeldi et al., 2014), al ser una enfermedad muy poco frecuente se desconoce su incidencia y prevalencia exacta. El pronóstico en estos pacientes es malo, con una supervivencia de 3- 5 años en quienes no reciben tratamiento o que este es inadecuado (Raghu et al., 2011).

Nintedanib es un potente inhibidor de tirosin kinasas, con evidencia de potencial mejoría en la progresión de la enfermedad. (Ley et al., 2012)

### **Objetivo**

Comparar la eficacia y seguridad de nintedanib en un grupo de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática contra un grupo de pacientes manejados con prednisona y azatioprina.

### **Material y métodos**

Se trata de un estudio piloto de casos y controles. Los datos se recabaron directamente del expediente clínico físico y electrónico en el período de los años 2019 - 2021. Se realizó un muestreo simple no probabilístico.

### **Resultados**

Para el grupo casos (nintedanib) se incluyeron 6 pacientes y para el grupo control (azatioprina y prednisona) se incluyeron a 7 pacientes.

Las variables analizadas fueron: edad en años de  $63.5 \pm 11.5$  (Grupo caso) y  $71.3 \pm 3.7$  (Grupo control) ( $p=0.1$ ); PO<sub>2</sub> inicial en mm Hg de  $66.4 \pm 5.4$  (Grupo caso) y  $61.8 \pm 4.4$  (Grupo control) ( $p=0.1$ ); PO<sub>2</sub> al año de tratamiento en mm Hg de  $56.6 \pm 8.1$  (Grupo caso) y  $57.4 \pm 8.4$  (Grupo control) ( $p= 0.8$ ); FEV1 (l/s)  $0.77 \pm 0.15$  (Grupo caso) y  $0.57 \pm 0.15$  (Grupo control) ( $p=0.06$ ); FEV1 al año de tratamiento en  $0.61 \pm 0.17$  (Grupo caso) y  $0.56 \pm 0.15$  (grupo control) ( $p=0.6$ ); CVF (l/s)  $0.67 \pm 0.07$ (Grupo caso) y  $0.55 \pm 0.15$  (Grupo control) ( $p=0.1$ ); CVF al año de tratamiento, en  $0.56 \pm 0.15$  (Grupo caso) y  $0.53 \pm 0.12$  (Grupo control) ( $p=0.6$ ); coeficiente VEF1/FVC inicial  $0.84 \pm 0.06$  (Grupo caso) y  $0.82 \pm 0.09$  (Grupo control) ( $p=0.6$ ); coeficiente VEF1/FVC al año  $0.85 \pm 0.11$  (Grupo caso) y  $0.88 \pm 0.19$  (Grupo control) ( $p=0.7$ ).

### **Conclusión**

La eficacia de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es similar a la de los pacientes tratados con prednisona y azatioprina. Nintedanib presenta mayor número de eventos gastrointestinales.





## **Introducción**

La familia de los trastornos pulmonares intersticiales se caracteriza por proliferación celular, inflamación intersticial y fibrosis en la pared alveolar que no obedece a trastornos neoplásicos o inflamatorios (Tsakiri et al., 2007), dentro de estas patologías podemos englobar aquellas que incluyen a trastornos autoinmunes, enfermedades por exposición crónica y aquellos de causa desconocida, clasificada como fibrosis pulmonar idiopática. (Raghu et al., 2011)

El pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, pese a los avances tecnológicos, sigue siendo pobre, todo esto secundario a el sub diagnóstico de esta patología, el tratamiento inadecuado, que muchas veces es secundario a la poca disponibilidad de fármacos nuevos que se emplean o bien el costo de los mismos y la poca accesibilidad de los pacientes. (Brown et al., 2019; King et al., 2014)

En nuestra población hospitalaria contamos con nintedanib, un inhibidor de tirosin kinasa, que cuenta con evidencia de utilidad en la disminución de la progresión de la patología y mejora en la calidad de vida. Diversos estudios con este fármaco muestran su eficacia (Baumgartner et al., 2000; Brown et al., 2019; Lamas et al., 2011), con impacto positivo en la calidad de vida y disminución de los costos hospitalarios secundarios a hospitalización por exacerbación relacionadas directamente con la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática (Brown et al., 2019, 2019; Richeldi et al., 2014). En México existen pocos estudios con nintedanib y desconocemos cual es el comportamiento de esta enfermedad en nuestra derechohabencia (Barreto-Rodríguez et al., 2015).

Para determinar si el uso de estos fármacos puede ser una herramienta efectiva en el tratamiento de la patología, realizamos un estudio piloto acerca de la seguridad y eficacia del nintedanib en fibrosis pulmonar idiopática. El propósito del presente estudio fue comparar la mejoría y reacciones adversas de nintedanib con azatioprina y prednisona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

## **Antecedentes generales**

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad grave y progresiva de mal pronóstico (Coultas et al., 1994; Tsakiri et al., 2007), los tratamientos que están disponibles son escasos y, en la búsqueda de tratamientos que puedan modificar el curso de la enfermedad ha surgido el nintedanib (BIBF 1120) como una alternativa de tratamiento médico que ayude a estos pacientes (Hilberg et al., 2008). El pronóstico de esta enfermedad es limitado y hasta la última década, no había sido demostrado el beneficio en sobrevivida de ninguna intervención terapéutica (Lamas et al., 2011)

Un estudio publicado en 2011 por Richeldi y Cols. reportó la eficacia de esta droga (Richeldi et al., 2014), consecuentemente la Food Drug Administration (FDA) en 2015 aprobó este medicamento para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática (Roskoski, 2019)

## **Antecedentes específicos**

El nintedanib es un fármaco relativamente nuevo. La molécula fue llamada BIBF 1120 (molécula inhibidora del receptor del factor de crecimiento vasculoendotelial – VEGFR-), y es un potente inhibidor intracelular de tirosin cinasa (Hilberg et al., 2008).

Sus dianas terapéuticas incluyen receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ , receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR) 1, 2 y 3 y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1, 2 y 3 (Dowman et al., 2017). Estos receptores se encuentran en el tejido pulmonar y su actividad se relaciona con remodelación de los tejidos, por lo que su inhibición puede disminuir la tasa de progresión de la fibrosis pulmonar idiopática (Hilberg et al., 2008).

Otra de sus funciones es inhibir la proteína tirosina cinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina cinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src (Src), aunque de estas últimas se desconoce si tienen algún papel en el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática (Roskoski, 2019).

Para poder ejercer su acción, el nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión del ATP (trifosfato de adenosina), de esta manera bloquea la señalización intracelular para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos (Beyer & Distler, 2013). El cuál constituye el mecanismo principal del desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática (Martinez et al., 2017).

La eficacia clínica en pacientes con FPI se evaluó en dos estudios de fase III y un estudio de soporte de fase II. El estudio INPULSIS 1 y INPULSIS 2, fueron dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble-ciego y controlados con placebo. Su objetivo principal fue investigar la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con FPI (Brown et al., 2019). El tratamiento con nintedanib mostró diferencias estadísticamente significativas con mejoría de hasta de 125,26 ml y 93,73 ml con respecto a los valores iniciales en la FVC en comparación con placebo en los estudios INPULSIS 1 e INPULSIS 2 (Richeldi et al., 2014).

De acuerdo con los resultados obtenidos por los estudios INPULSIS 1 y 2, a pesar de que existe una mejoría clínica significativa en estos pacientes mientras se encuentran en tratamiento con nintedanib, no se demostró mejoría en la mortalidad en un seguimiento de 52 semanas, comparado con placebo (Richeldi et al., 2014), sin embargo puede ser que exista beneficio si el seguimiento es a más largo plazo.

En el estudio INPULSIS 2 se observaron diferencias significativas en la calidad de vida que fue evaluada por el cuestionario de Saint George, en el grupo de nintedanib hubo una mejoría en cuanto a la puntuación de este cuestionario, manteniéndose más estables comparados con el grupo placebo y con una percepción de mejor calidad de vida por parte de los pacientes (Richeldi et al., 2014).

De manera global, se considera al nintedanib un fármaco seguro para el tratamiento de FPI; sin embargo, presenta ciertos efectos adversos que en varios pacientes ha llevado a la suspensión del tratamiento, los efectos adversos comunicados con más frecuencia son: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución de peso y del apetito y aumento en los valores de las enzimas hepáticas (Brown et al., 2019).

En los estudios INPULSIS 1 y 2, la diarrea fue el efecto adverso más frecuente (62,4% de los pacientes que recibieron nintedanib contra 18,4% de los que recibieron placebo). En la mayoría de los casos fue de intensidad de leve a moderada y tuvo lugar en los tres primeros meses de tratamiento (Brown et al., 2019). Secundario a este efecto adverso en 10,7% se redujo la dosis y en 4,4% fue necesario interrumpir el tratamiento. Las náuseas y vómitos también fueron frecuentes (Náuseas: 24,5% en grupo de nintedanib 6,6% en grupo placebo, y vómitos: 11,6% en grupo de nintedanib 2,6% en grupo placebo), generalmente de intensidad leve a moderada (Richeldi et al., 2014).

Con el desarrollo de estos efectos adversos, el tratamiento es de soporte, se puede reducir la dosis hasta 100 mg 2 veces al día y, en caso de que los síntomas sean persistentes el tratamiento deberá suspenderse (Lederer & Martinez, 2018; Roskoski, 2019).

Durante el tratamiento con nintedanib es posible que las enzimas hepáticas se eleven (Kolb et al., 2017), según los resultados de los pacientes en los ensayos

clínicos la alanin amino transferasa (ALT) se elevó en hasta el 27,3%, aspartato amino transferasa (AST) se elevó en 21,4%, la fosfatasa alcalina 15,3% y gamma glutamil transferasa (GGT) en 39,2% (Brown et al., 2019). Si la elevación es superior a tres veces el límite normal superior es necesario suspender el fármaco, se realizará vigilancia, y una vez que las enzimas regresen a su nivel basal es posible continuar el tratamiento con nintedanib (Brown et al., 2019).

Las bilirrubinas también pueden sufrir elevación, este efecto se observó en 7.7% de los pacientes, de aquí deriva la recomendación de realizar medición de perfil hepático previo al inicio de tratamiento y mientras se continúa (Brown et al., 2019). Si el aumento de las enzimas hepáticas se acompaña de datos de daño hepático como ictericia, el tratamiento con nintedanib deberá suspenderse de manera definitiva.

Otro de los efectos adversos observado en al tratamiento de pacientes con nintedanib fueron los eventos tromboembólicos arteriales, y su incidencia se registró de manera muy rara, 2.5% en el grupo de pacientes con nintedanib contra 0.7% en el grupo placebo (Beyer & Distler, 2013). En el análisis de subgrupos, el grupo bajo tratamiento con nintedanib obtuvieron un porcentaje más elevado de infarto agudo de miocardio (1.5% contra 0.5%), por lo que en pacientes con alto riesgo cardiovascular se debe utilizar con precaución, siempre que el beneficio supere los riesgos y en aquellos pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquémica cardíaca aguda el tratamiento debe suspenderse (Brown et al., 2019).

Una de las dianas terapéuticas del nintedanib es la inhibición del VEGFR, lo que podría estar relacionado con el aumento en el riesgo de eventos hemorrágicos (Beyer & Distler, 2013). En los ensayos clínicos, los pacientes que recibieron nintedanib presentaron complicaciones relacionadas con el sangrado en 10,3%, contra 7.8% en el grupo placebo. Los eventos hemorrágicos graves ocurrieron con una frecuencia baja y similar en los dos grupos de tratamiento

El uso de nintedanib se ha relacionado con aumento de las cifras tensionales, las cuales deben ser monitorizadas para optimizar el tratamiento médico. Esto secundario a la inhibición de la función endotelial (VEGF), lo que como efecto adverso disminuye el óxido nítrico y puede aumentar la presión arterial (Brown et al., 2019)

## **Justificación**

La fibrosis pulmonar idiopática es un problema en la población mexicana y todo el mundo, sin bien no se conoce a ciencia cierta su incidencia en México por la falta de estudios epidemiológicos, sabemos que es una patología con una alta mortalidad y pobre pronóstico desde su diagnóstico.

Los tratamientos médicos generalmente son de soporte y tratan de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, pero son pocos los que realmente generan un impacto significativo en este grupo específico, se requiere primero de una alta sospecha diagnóstica y de un adecuado abordaje para mejorar las posibilidades de éxito en el tratamiento de estos pacientes.

Una vez realizado el diagnóstico adecuado, el empleo de nuevos fármacos ha demostrado, en otras poblaciones, mejoría en cuanto a la calidad de vida como en el pronóstico, el Nintedanib es un nuevo fármaco, el cuál es relativamente costoso, sin embargo, a largo plazo resulta ser beneficioso pues disminuye costos de tratamiento o de hospitalizaciones en quienes lo reciben.

Se ha decidido realizar el siguiente protocolo de investigación para demostrar que el costo-beneficio del tratamiento de estos pacientes con nintedanib, para posteriormente crear una uniformidad en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Dentro de nuestra institución contamos con el personal y material para llevar a cabo nuestro protocolo, contamos con un servicio de neumología, quienes tienen capturados aquellos pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática, así como su evolución, contamos también con los insumos y fármacos que serán necesarios para llevarlo a cabo. Así también tenemos las instalaciones, personal y medicamentos para resolución de complicaciones en caso de que estas se presentaran.

Resulta interesante el poder estudiar una población de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y ofrecer una nueva alternativa de tratamiento, si bien existen múltiples escritos al respecto, aún no han sido probados en la población mexicana, es por eso que requerimos estudios estandarizados en nuestros pacientes que demuestren el beneficio de estas terapias en este grupo específico, siempre respetando la ética de los individuos, siendo informados acerca del procedimiento

en todo momento, sin generar conductas que pongan en riesgo su salud y respetando su toma de decisiones.

De acuerdo a las condiciones que tenemos en el país requerimos nuevas alternativas de tratamiento que sean costo eficaces, pretendemos buscar alternativas que sean más económicas a largo plazo a nuestra institución.

### **Planteamiento del problema**

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad de la que aún se desconocen varios aspectos, con una alta dificultad diagnóstica y terapéutica, pero que conlleva una tasa de mortalidad (61.2 por cada millón en hombres), es por esto que representa una gran problemática, tanto para el paciente como para su médico tratante (Barreto-Rodríguez et al., 2015; Brown et al., 2019).

En los últimos años la investigación médica ha demostrado nuevos tratamientos farmacológicos que han sido de gran ayuda para este tipo de pacientes y los cuales tienen un impacto positivo en la sobrevivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

El Nintedanib es una molécula relativamente nueva que nos ayuda a mejorar el pronóstico de estos pacientes (Beyer & Distler, 2013), sin embargo, aún no se han realizado estudios en nuestra población para demostrar el beneficio (Barreto-Rodríguez et al., 2015), si bien el costo es relativamente elevado, a largo plazo puede disminuir los costos relacionado con las hospitalizaciones a largo plazo.

Por lo cual nace la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en pacientes del hospital Regional ISSSTE Puebla?

### **Hipótesis**

#### **Hipótesis de trabajo:**

El tratamiento con nintedanib es seguro y eficaz en aquellos pacientes que padecen fibrosis pulmonar idiopática, estabilizando la función pulmonar y mejorando la calidad de vida.

#### **Hipótesis nula:**

El tratamiento con nintedanib no es seguro ni eficaz en aquellos pacientes que padecen fibrosis pulmonar idiopática, no estabiliza la función pulmonar, ni mejora la calidad de vida de estos pacientes.

#### **Hipótesis alterna:**

El tratamiento con nintedanib puede ser seguro y eficaz en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Comparar la eficacia y seguridad de nintedanib en un grupo de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática contra un grupo de pacientes manejados con tratamiento estándar.

### **Objetivos específicos**

1. Comparar la capacidad vital forzada (FVC) al inicio y al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina
2. Comparar la PO<sub>2</sub> arterial al inicio y al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina
3. Comparar la FEV<sub>1</sub> al inicio y al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina
4. Comparar la FEV<sub>1</sub>/FVC al inicio y al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina
5. Comparar los efectos adversos en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina



## **Infraestructura física y humana**

### **Recursos Humanos**

1. Investigador principal: Dra. Perla Karina Anzures Gómez, residente de cuarto año de Medicina Interna.
2. Director de tesis: MD, Ph. D., José Luis Gálvez Romero
3. Asesor metodológico: Dr. Saúl Sánchez Romero,

### **Recursos Materiales**

1. Expedientes clínico físico y electrónico.
2. Hoja de consentimiento informado.
3. Resultados de espirometría
4. Hoja de recolección de datos.

### **Recursos Financieros**

Los recursos financieros serán proporcionados por el hospital. El material de papelería quedó a cargo del investigador.

### **Aspectos éticos**

El presente protocolo de ajusta a la ley de salud de México publicada en 1986, al código de Helsinki de 1975, respecto a la confidencialidad de los participantes, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado a los participantes de acuerdo con el presente estudio.

Al ser un estudio retrospectivo, no se requiere consentimiento informado; sin embargo, los investigadores firman carta de confidencialidad de datos personales y de no conflicto de interés.

## **Material y métodos**

### **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio piloto de casos y controles.

### **Criterios de inclusión**

- Criterios diagnósticos de ATS (American Thoracic Society) para fibrosis pulmonar idiopática.
- Mayores de 40 años
- Diagnóstico en los últimos 5 años
- Capacidad vital forzada (FVC) >35
- Que cuenten con tomografía de alta resolución en los últimos 12 meses

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con cáncer pulmonar
- Hábito tabáquico activo
- Tratamiento con pirfenidona
- Mayor de 85 años

## Definición de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Clasificación metodológica</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Valor</b>	<b>Instrumento de medición</b>
<i>Edad</i>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo de existencia de un sujeto	Independiente	Cuantitativa discreta.	Edad en años	Cuestionario
<i>Sexo</i>	Genero del individuo	Persona con características fenotípicas de hombre o mujer	Independiente	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Mujer 1 Hombre 2	Cuestionario
<i>Índice de masa corporal</i>	Indicador antropométrico o para estimar la adiposidad o cantidad de grasa corporal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Independiente	Cuantitativa numérica continua	Kg/m <sup>2</sup>	Cuestionario
<i>Relación Vef1/FVC</i>	Indicador a útil para detectar enfermedades restrictivas.	Indica la proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada.	Dependiente	Cuantitativa	%	Espirometro
<i>FVC</i>	Parámetro de utilidad para detectar enfermedades restrictivas	La máxima cantidad de aire que puede ser exhalada de manera forzada después de una inspiración máxima	Dependiente	Cuantitativa	%	Espirómetro

<i>VEF 1</i>	Parámetro de utilidad para detectar enfermedades obstructivas	El volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra espiratoria forzada	Dependiente	Cuantitativa	%	Espirómetro
<i>Hábito tabáquico</i>	Intoxicación crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Riesgo de desarrollo de patologías pulmonares en relación con el consumo de tabaco.	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	1: si 0: no	Cuestionario
<i>Saturación de oxígeno</i>	Nivel de oxigenación en sangre	Indica la cantidad en porcentaje de un gas, en este caso oxígeno, en un líquido	Dependiente	Cuantitativa politómica	%	Oxímetro de pulso
<i>Primer exacerbación</i>	Primer episodio de deterioro de la función pulmonar precipitado por algún factor externo.	Empeoramiento de la disnea, aumento en el volumen del esputo e incremento en la purulencia del mismo	Dependiente	Cuantitativa numérica	Tiempo en Meses	Expediente clínico

## **Metodología general**

Se realizó una búsqueda de pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis pulmonar idiopática, posteriormente se indagó en el expediente clínico físico y electrónico los valores basales de función pulmonar y gasometría. La información obtenida se colocó en una base de datos para su análisis estadístico. No se requiere consentimiento informado; sin embargo, los investigadores firman carta de confidencialidad de datos personales y de no conflicto de interés.

## **Tamaño de la muestra**

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad poco frecuente, por lo cual consideraremos el total de pacientes con los que cuenta el Hospital Regional ISSSTE de Puebla en el momento del estudio.

## **Análisis estadístico**

Se empleó estadística descriptiva, para las variables nominales frecuencias y porcentaje, para las variables numéricas se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión. Para la inferencia estadística se empleó t de Student, U de Manwithney y Chi cuadrada (de acuerdo con el tipo y distribución de la variable) y se consideró como significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Las variables analizadas fueron: edad en años de  $63.5 \pm 11.5$  (Grupo caso) y  $71.3 \pm 3.7$  (Grupo control) ( $p=0.1$ ); PO<sub>2</sub> inicial en mm Hg de  $66.4 \pm 5.4$  (Grupo caso) y de  $61.8 \pm 4.4$  (Grupo control) ( $p=0.1$ ); PO<sub>2</sub> al año de tratamiento en mm Hg de  $56.6 \pm 8.1$  (Grupo caso) y de  $57.4 \pm 8.4$  (Grupo control) ( $p= 0.8$ ); FEV1 (l/s)  $0.77 \pm 0.15$  (Grupo caso) y  $0.57 \pm 0.15$  (Grupo control) ( $p=0.06$ ); FEV1 al año de tratamiento en  $0.61 \pm 0.17$  (Grupo caso) y  $0.56 \pm 0.15$  (grupo control) ( $p=0.6$ ); CVF (l/s)  $0.67 \pm 0.07$ (Grupo caso) y  $0.55 \pm 0.15$  (Grupo control) ( $p=0.1$ ); CVF al año de tratamiento, en  $0.56 \pm 0.15$  (Grupo caso) y  $0.53 \pm 0.12$  (Grupo control) ( $p=0.6$ ); coeficiente VEF1/FVC inicial  $0.84 \pm 0.06$  (Grupo caso) y  $0.82 \pm 0.09$  (Grupo control) ( $p=0.6$ ); coeficiente VEF1/FVC al año  $0.85 \pm 0.11$  (Grupo caso) y  $0.88 \pm 0.19$  (Grupo control) ( $p=0.7$ ) (Tabla 1).

El sexo, tabaquismo, obesidad, gravedad del daño pulmonar, tiempo de evolución y mortalidad, no fueron diferentes entre el grupo caso y el grupo control. Solamente, la presencia de diarrea, se presentó en un 50 % en el grupo caso en comparación con el 0 % del grupo control, OR 2.5 (0.8 a 7.3) ( $p=0.03$ ). (Tabla 2 y Gráfico 1).

**Tabla 1.** Eficacia de nintedanib en comparación con prednisona y azatioprina en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Variable Grupo sin nintedanib	Grupo con azatioprina y prednisona n=6 $\bar{x} \pm DE$	Grupo con nintedanib n=5 $\bar{x} \pm DE$	* $p$
Edad	$63.5 \pm 11.5$	$71.3 \pm 3.7$	0.1
PO <sub>2</sub> (mmHg) inicial	$66.4 \pm 5.4$	$61.8 \pm 4.4$	0.1
PO <sub>2</sub> (mmHg) al año	$56.6 \pm 8.1$	$57.4 \pm 8.4$	0.8
FEV1 (l/s) inicial	$0.77 \pm 0.15$	$0.57 \pm 0.15$	0.06
FEV1 (l/s) al año	$0.61 \pm 0.17$	$0.56 \pm 0.15$	0.6
CVF (l/s) inicial	$0.67 \pm 0.07$	$0.55 \pm 0.15$	0.1
CVF (l/s) al año	$0.56 \pm 0.15$	$0.53 \pm 0.12$	0.6

VEF1/FVC inicial	0.84 ± 0.06	0.82± 0.09	0.6
VEF 1/FVC al año	0.85 ±0.11	0.88 ± 0.19	0.7

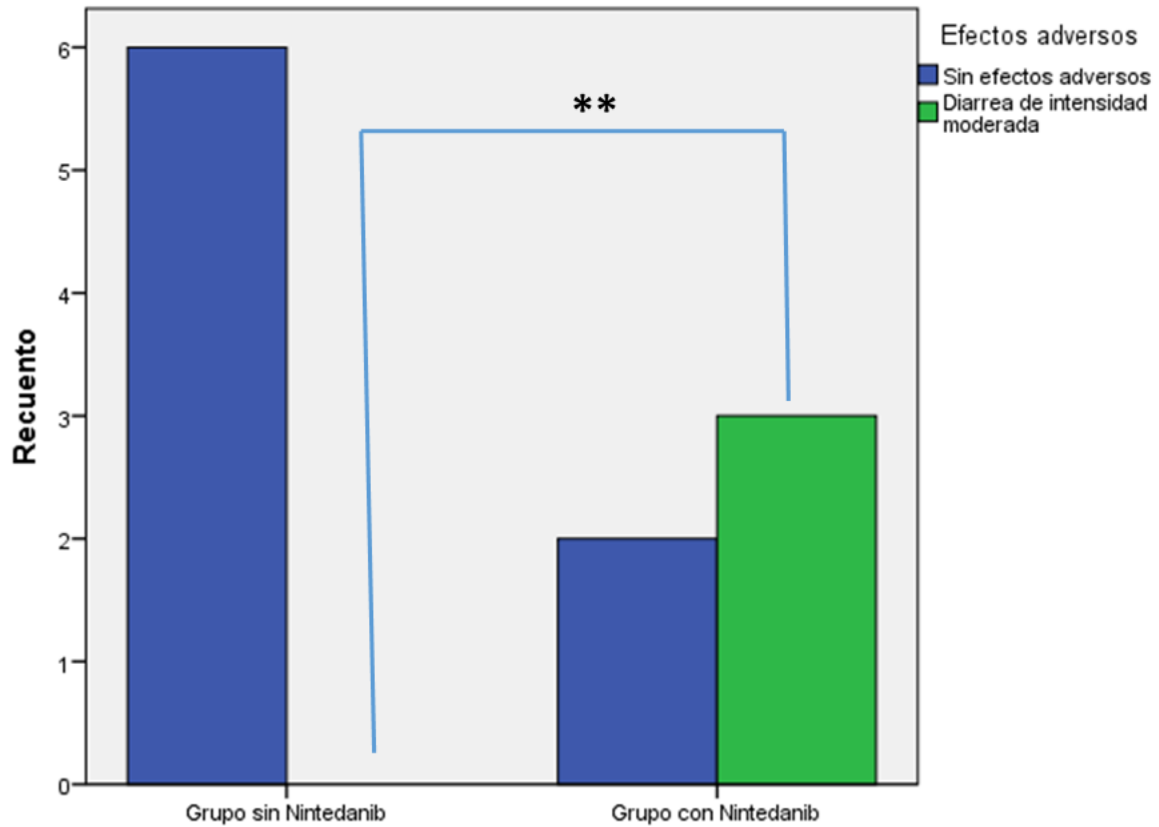
\* El análisis se realizó a través de t d student o U de Manguitney y se consideró significancia estadística una  $p < 0.05$ .

**Tabla 2.** Comparación de características clínicas y reacciones adversas en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, tratados con nintedanib en contraste con prednisona y azatioprina

Variable	Grupo con prednisona y azatioprina n= 7 Fcia (%)	Grupo con nintedanib n= 6 Fcia (%)	OR (IC <sub>95%</sub> )	* $p$
Sexo				
Hombre	4 (57)	5 (83)	NA	0.3
Mujer	3 (43)	1 (17)		
Diarrea	0 (0)	3 (50)	2.5 (0.8 a 7.3)	0.03
Obesidad	2 (28)	3 (50)	3 (0.25 a 35.3)	0.4
Tabaquismo	1 (14)	3 (50)	6 (0.4 a 85.2)	0.2
Daño pulmonar				
Leve	1 (14)	0 (0)	NA	0.4
Moderado	5 (71)	6 (100)		
Severo	1 (14)	0 (0)		
Tiempo de evolución más de un año	6 (85)	6 (100)	0.86 (0.6-1.2)	0.3
Mortalidad	1 (14)	1 (17)	NA	0.9

\* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

Gráfico 1. Efecto adverso de nintedanib en comparación con azatioprina y fibrosis pulmonar idiopática en el Hospital Regional ISSSTE Puebla



\*\* $p=0.03$  (chi cuadrada)



## **Discusión**

La fibrosis pulmonar idiopática es una patología poco frecuente, que supone un reto diagnóstico, y sobre todo terapéutico (Brown et al., 2019), ya que disponemos de pocas opciones de tratamiento para este grupo de pacientes (King et al., 2014), con una progresión hacia el deterioro inevitable; sin embargo, la presencia de nuevas moléculas ha demostrado en varios estudios estabilizar la capacidad pulmonar, lo que presupone una mejor calidad de vida y disminución de complicaciones, mejorando el impacto económico de las instituciones de salud que atienden a este grupo de pacientes, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables de función pulmonar, pero si encontramos un aumento en el número de efectos adversos en aquellos pacientes tratados con nintedanib.

Al ser una patología en extremo rara, es difícil encontrar estudios grandes que apoyen el uso de fármacos nuevos, sin embargo el estudio INPULSIS (Brown et al., 2019; Richeldi et al., 2014) es un estudio multicéntrico que en contraste con nuestro estudio, ha encontrado beneficio acerca del uso, tanto en mejoría de los parámetros y volúmenes pulmonares por espirometría y consecuentemente mejoría en la calidad de vida de estos pacientes. Una posible explicación de la no mejoría en nuestro estudio es el limitado número de muestra es limitado y la calidad de las espirometrías ya que muchas de las cuales no cuentan con un esfuerzo aceptable y por lo tanto puede sesgar el resultado real; además, los pacientes del grupo de nintedanib, presentaban una función pulmonar más comprometida que los del grupo control y por lo tanto, muestran una evolución similar al grupo control con menor daño pulmonar.

Con respecto al número de efectos adversos registrados, al igual que lo reportado en la literatura, la diarrea se presentó con mayor frecuencia en el grupo de nintedanib, a pesar de ello, no fue una limitante para discontinuar su uso, solo con disminución de la dosis e hidratación oral se mostró mejoría de los pacientes con reinicio de tratamiento médico. Si bien aparece más este efecto comparado con el grupo con tratamiento de prednisona con azatioprina, hay que tomar en consideración que este tipo de fármacos tienen efectos más deletéreos a largo plazo.

## **Conclusiones específicas**

1. No hubo diferencia en la capacidad vital forzada (FVC) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina después de un año de tratamiento.
2. No hubo diferencia en la PO<sub>2</sub> arterial al inicio y al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina después de un año de tratamiento.
3. No hubo diferencia en la FEV<sub>1</sub> al inicio y al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina después de un año de tratamiento.
4. No hubo diferencia en la FEV<sub>1</sub>/FVC al inicio y al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en tratamiento con nintedanib y aquellos con tratamiento a base de prednisona con azatioprina después de un año de tratamiento.
5. La diarrea se presentó con mayor frecuencia en el grupo tratado con nintedanib.

## **Conclusión general**

La eficacia y seguridad de nintedanib no es diferente de la combinación de azatioprina y prednisona al año de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Al igual que lo reportado en otras partes del mundo, las complicaciones gastrointestinales son reacciones adversas relacionadas con nintedanib.

## **Limitantes**

Es importante destacar el sesgo de este estudio, pues durante su realización se suscitó la emergencia sanitaria por SARS-COV 2, lo que limitó de manera significativa el seguimiento de los pacientes, se presentó la suspensión de la disponibilidad de medicamentos y consultas médicas subsecuentes por parte de nuestra unidad hospitalaria.

## **Fortalezas**

Pudimos identificar que nuestros pacientes con fibrosis pulmonar idiopática los intervenimos tardíamente, aunque no encontramos diferencia en la eficacia con nintedanib, los pacientes con mayor daño pulmonar mostraron una evolución similar a los pacientes con menor daño pulmonar.

## **Perspectivas**

Con las limitaciones y fortalezas descritas, es importante continuar con una línea de investigación en la cual abordemos a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en etapas más tempranas de la enfermedad y nintedanib continúa representando una opción que podría mejorar la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes.

## Bibliografía

- Barreto-Rodríguez, J. O., Mejía, M. E., & Buendía-Roldán, I. (2015). Panorama actual de la fibrosis pulmonar idiopática en México. *Neumología y cirugía de tórax*, 74(4), 256-261.
- Baumgartner, K. B., Samet, J. M., Coultas, D. B., Stidley, C. A., Hunt, W. C., Colby, T. V., & Waldron, J. A. (2000). Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. Collaborating Centers. *American Journal of Epidemiology*, 152(4), 307-315.  
<https://doi.org/10.1093/aje/152.4.307>
- Beyer, C., & Distler, J. H. W. (2013). Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: Translation of basic research to human disease. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1832(7), 897-904. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.06.008>
- Brown, K. K., Flaherty, K. R., Cottin, V., Raghu, G., Inoue, Y., Azuma, A., Huggins, J. T., Richeldi, L., Stowasser, S., Stansen, W., Schlenker-Herceg, R., Maher, T. M., & Wells, A. U. (2019). Lung function outcomes in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 146, 42-48.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.012>
- Coultas, D. B., Zumwalt, R. E., Black, W. C., & Sobonya, R. E. (1994). The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150(4), 967-972. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>
- Dowman, L. M., McDonald, C. F., Bozinovski, S., Vlahos, R., Gillies, R., Pouniotis, D., Hill, C. J., Goh, N. S. L., & Holland, A. E. (2017). Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary

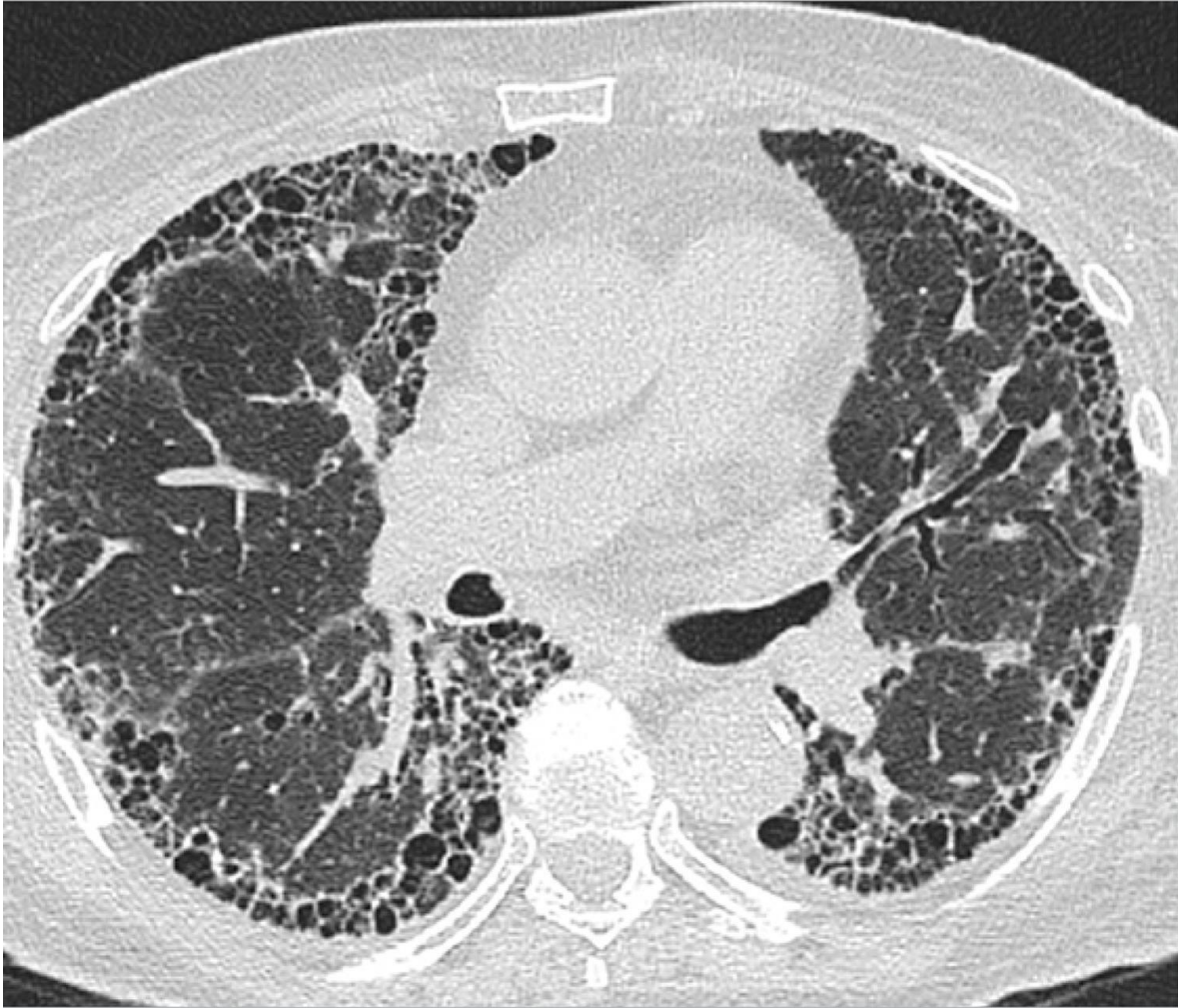
- fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 22(5), 957-964. <https://doi.org/10.1111/resp.13002>
- Hilberg, F., Roth, G. J., Krssak, M., Kautschitsch, S., Sommergruber, W., Tontsch-Grunt, U., Garin-Chesa, P., Bader, G., Zoepfel, A., Quant, J., Heckel, A., & Rettig, W. J. (2008). BIBF 1120: Triple Angiokinase Inhibitor with Sustained Receptor Blockade and Good Antitumor Efficacy. *Cancer Research*, 68(12), 4774-4782. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6307>
- King, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Gorina, E., Hopkins, P. M., Kardatzke, D., Lancaster, L., Lederer, D. J., Nathan, S. D., Pereira, C. A., Sahn, S. A., Sussman, R., Swigris, J. J., Noble, P. W., & ASCEND Study Group. (2014). A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Kolb, M., Bonella, F., & Wollin, L. (2017). Therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 131, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.062>
- Lamas, D. J., Kawut, S. M., Bagiella, E., Philip, N., Arcasoy, S. M., & Lederer, D. J. (2011). Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: A cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(7), 842-847. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0668OC>
- Lederer, D. J., & Martinez, F. J. (2018). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 378(19), 1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
- Ley, B., Ryerson, C. J., Vittinghoff, E., Ryu, J. H., Tomassetti, S., Lee, J. S., Poletti, V., Buccioli, M., Elicker, B. M., Jones, K. D., King, T. E., & Collard, H. R. (2012). A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis.

*Annals of Internal Medicine*, 156(10), 684-691. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004>

- Martinez, F. J., Collard, H. R., Pardo, A., Raghu, G., Richeldi, L., Selman, M., Swigris, J. J., Taniguchi, H., & Wells, A. U. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17074. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.74>
- Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., Colby, T. V., Cordier, J.-F., Flaherty, K. R., Lasky, J. A., Lynch, D. A., Ryu, J. H., Swigris, J. J., Wells, A. U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., ... ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (2011). An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(6), 788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., Cottin, V., Flaherty, K. R., Hansell, D. M., Inoue, Y., Kim, D. S., Kolb, M., Nicholson, A. G., Noble, P. W., Selman, M., Taniguchi, H., Brun, M., Le Maulf, F., Girard, M., ... INPULSIS Trial Investigators. (2014). Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- Roskoski, R. (2019). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological Research*, 144, 19-50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.006>
- Tsakiri, K. D., Cronkhite, J. T., Kuan, P. J., Xing, C., Raghu, G., Weissler, J. C., Rosenblatt, R. L., Shay, J. W., & Garcia, C. K. (2007). Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(18), 7552-7557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701009104>

## **Anexos**

### **Tomografía de tórax**



Corte axial de TC bajo el nivel de la carina, con quistes de contenido aéreo subpleurales, tamaño homogéneo de entre 10 y 15 mm.