Rev Clin Esp. 2023;223(Supl 1):S236

Revista Clínica Española

https://www.revclinesp.es

1858 - EFICACIA Y SEGURIDAD DE NINTEDANIB EN FPI Y EPI FIBROSANTE PROGRESIVA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL. MÁS ALLÁ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Ana Isabel de Gracia León, *Carlos Bea Serrano, Eladio Fuertes del Olmo, Andrea de Castro Oliver, Lucas Serna Navarro, Celia Prades Sirvente, David Ruiz Raga y Sara Vela Bernal*

Servicio Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

Resumen

Objetivos: El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) fibrosante progresiva de diferentes etiologías en nuestro hospital, centro terciario que atiende un área urbana de 350.000 pacientes.

Métodos: En este estudio analítico retrospectivo recogimos los datos clínicos, espirométricos y radiológicos de 31 pacientes en tratamiento con nintedanib en seguimiento en Consultas Externas de Neumología y/o Medicina Interna, valorados conjuntamente en el Comité Multidisciplinar de Patología Intersticial, desde 2016 hasta la actualidad.

Resultados: Las características de la población de estudio se recogen en la tabla 1. Las comorbilidades más frecuentes resultaron la hipertensión arterial, la dislipemia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (fig. 1). La indicación para iniciar nintedanib fue la progresión de enfermedad en los 24 meses previos objetivada como reducción de CVF > 10% en 25 pacientes (41,67%), o bien reducción entre el 5-10% en 5 pacientes (8,33%), aumento de la fibrosis en TACAR de control en 17 (28,33%) y/o empeoramiento clínico en 25 pacientes (41,67%). El tiempo medio con nintedanib fue 12,58 meses (± 13,20), con una mediana de 7,65 meses (RIQ 4,11-21,45). El fármaco hubo de retirarse en 9 pacientes (29,03%), en 1 por progresión de enfermedad y en 8 debido a efectos adversos, siendo los más frecuentes los gastrointestinales (fig. 2). 12 pacientes fallecieron durante el seguimiento, de los cuales 7 (58,33%) tenían diagnóstico de FPI, 4 de EPI fibrosante progresiva y 1 de EPI asociada a enfermedad autoinmune, concretamente a esclerosis sistémica, sin existir diferencias significativas entre grupos (fig. 3). Se recogieron los datos espirométricos pretratamiento y a los 3, 6, 12 y 24 meses de inicio de nintedanib. Aunque la n de cada grupo fue reducida se comprobó mediante el test de Saphiro-Wilk que se cumplía el supuesto de normalidad por lo que se compararon las medias de CVF (mL), FEV1 (mL), IT y DLCO (%) (tabla 2), no existiendo diferencias significativas entre los valores al inicio del tratamiento y en posteriores controles, concordando con la esperable ralentización de la progresión a fibrosis tras inicio del tratamiento. La figura 3 muestra la evolución temporal de los parámetros espirométricos. En cuanto a la fibrosis en pruebas de imagen (TACAR o radiografía simple) solo se evidenció progresión en un porcentaje reducido de pacientes (fig. 4).

Tabla 1. Características de la población estudiad	
Características	
Sexo:	
Hombres	20 (64,52)
Mujeres	11 (35,48)
Años	74,35 (± 1,63)
Hábito tabáquico:	
Exfumador	16 (51,61)
Fumador	7 (22,58)
No fumador	8 (25,81)
Comorbilidades:	
HTA	17 (54,84)
Diabetes *mellitus*	4 (12,90)
Dislipemia	14 (45,16)
ERGE	7 (22,58)
EAS	5 (16,13)
EPOC	4 (12,90)
Cardiopatía	6 (19,35)
SAHS	3 (9,68)
Neoplasia	2 (6,45)
Enfermedad renal crónica	1 (3,23)
Enfermedad arterial periférica	1 (3,23)
Tratamiento concomitante:	
Antihipertensivos	16 (51,61)
IBP	15 (48, 39)
Antidiabético oral	2 (6, 45)
Estatina	11 (35,48)
AAS	2 (6, 45)
Anticoagulante	3 (9,68)
Broncodilatador	16 (51, 61)
Patrón radiológico	

NIU	20 (64,52)
NINE	10 (32,26)
BONO	1 (3,23)
Diagnóstico principal	
FPI	16 (51, 61)
EPI-FP	10 (32,26)
IPAF	5 (16,13)
NINE fibrosante	4 (12,90)
BONO	1 (3,23)
EPI-EAS	5 (16,13)
Esclerosis sistémica	3 (9,68)
Artritis reumatoide	1 (3,23)
Síndrome de Sjögren	1 (3,23)

HTA: hipertensión arterial, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, EAS: enfermedad autoinmune sistémica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño, IBP: inhibidor de la bomba de protones, AAS: ácido acetilsalicílico, NIU: neumonía intersticial usual, NINE: neumonía intersticial no específica, BONO: bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, FPI: fibrosis pulmonar idiopática, EPI-FP: enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva, EPI-EAS: enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad autoinmune sistémica.

Tabla 2. Evolución de las medias en los parámetros de las PFR

	Previo inicio nintedanib (n = 31)	3 meses		6 meses		12 meses		24 meses	
	Media (DE)	Media (DE)	Diferencia de medias (IC95%; p)	Media (DE)	Diferencia de medias (IC95%; p)	Media (DE)	Diferencia de medias (IC95%; p)	Media (DE)	Diferencia de medias (IC95%; p)
CVF (mL)	2.175,12 (638,09)	2.299 (729,86)	158 (-33,62 - 349, 62), p = 0,095	2.359,1 (514,5)	42,73 (-179,48 - 264,94), p = 0,6774	2.283 (693,91)	104 (-157, 24 - 365,24), p = 0,391	2.726 (689, 80)	146 (-316,14 - 608, 14), p = 0,4299
FEV1 (mL)	1.785,16 (576,38)	1.853 (517,64)	178 (25,24 - 330,75), p = 0,027	1.938,18 (421,61)	54,54 (-180, 61 - 309, 70), p = 0,57	1.915 (488, 97)	87 (-202, 34 - 376,34), p = 0,513	2.216 (455,12)	82 (-318, 85 - 482,85), p = 0,6
IT	85,57 (6,11)	81,5 (7,34)	2,2 (-1,51 - 5,91), p = 0,21	84,64 (6,65)	-0,36 (-0,53 - 4,58), p = 0,87	82,17 (6,52)	-0,83 (-0,595 - 4,28), p = 0,69	82,4 (7,50)	-2,2 (-7,12 - 2,72), p = 0,28

DLCO (%)	34,92 (13,91)	32,89 (19,81)	1,78 (-12,62 - 16,17), p = 0,78	37,13 (16,03)	2,5 (-2,9 - 7,9), p = 0,31	34,29 (18,25)	3,57 (-2,94 - 10,09), p = 0,23	40,67 (6,43)	0,67 (-24,22 - 24,55), p = 0,9

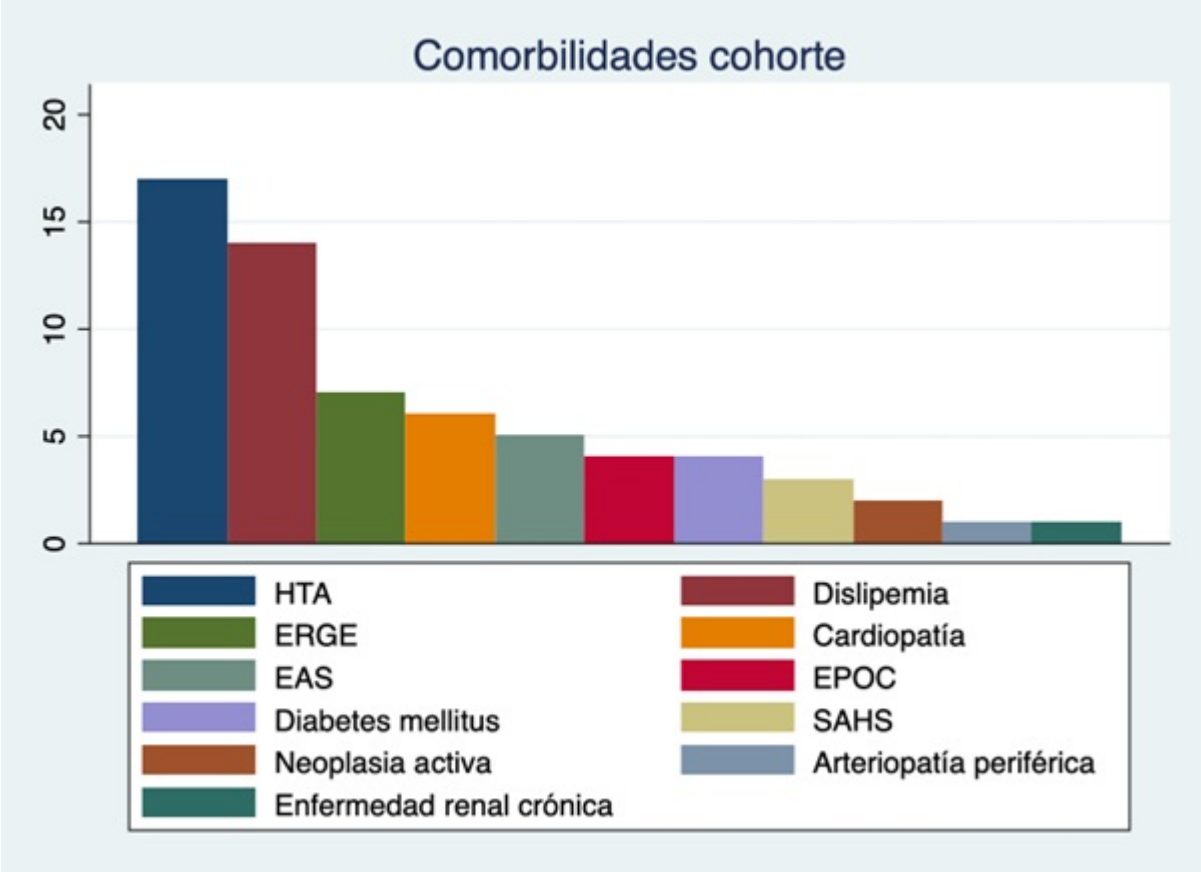

Figura 1. Distribución de comorbilidades.

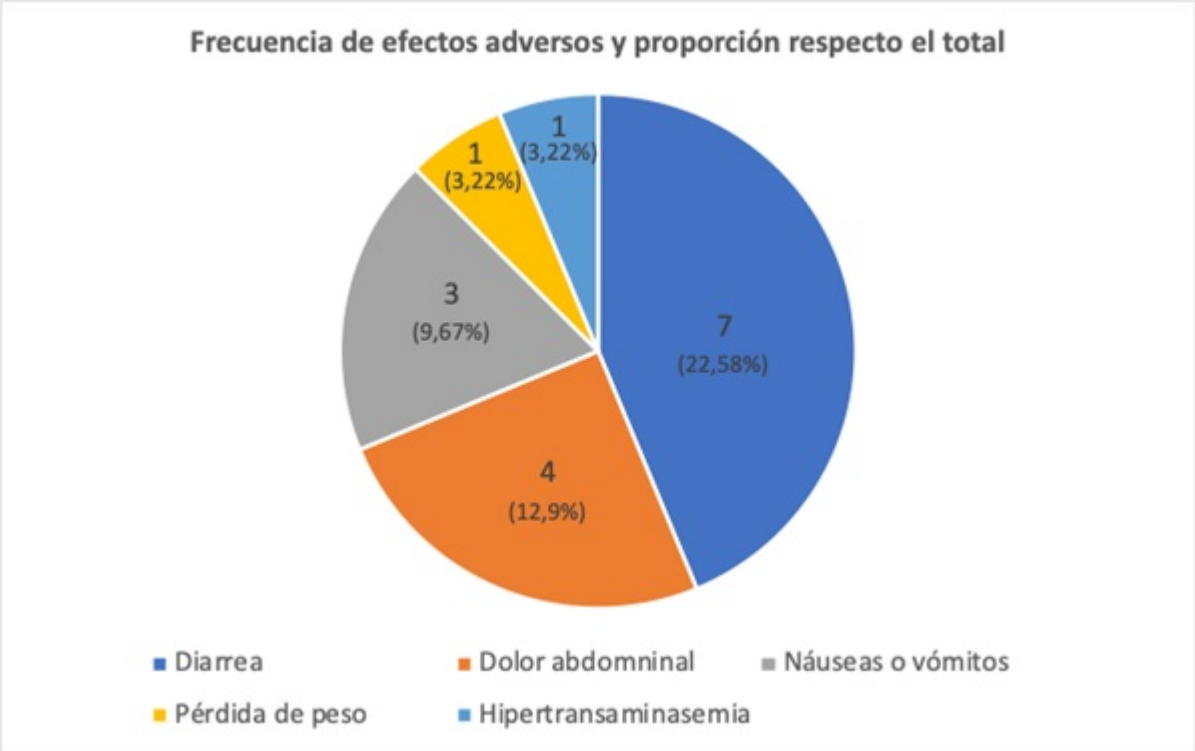

Figura 2. Frecuencia de efectos adversos (proporción respecto al total).

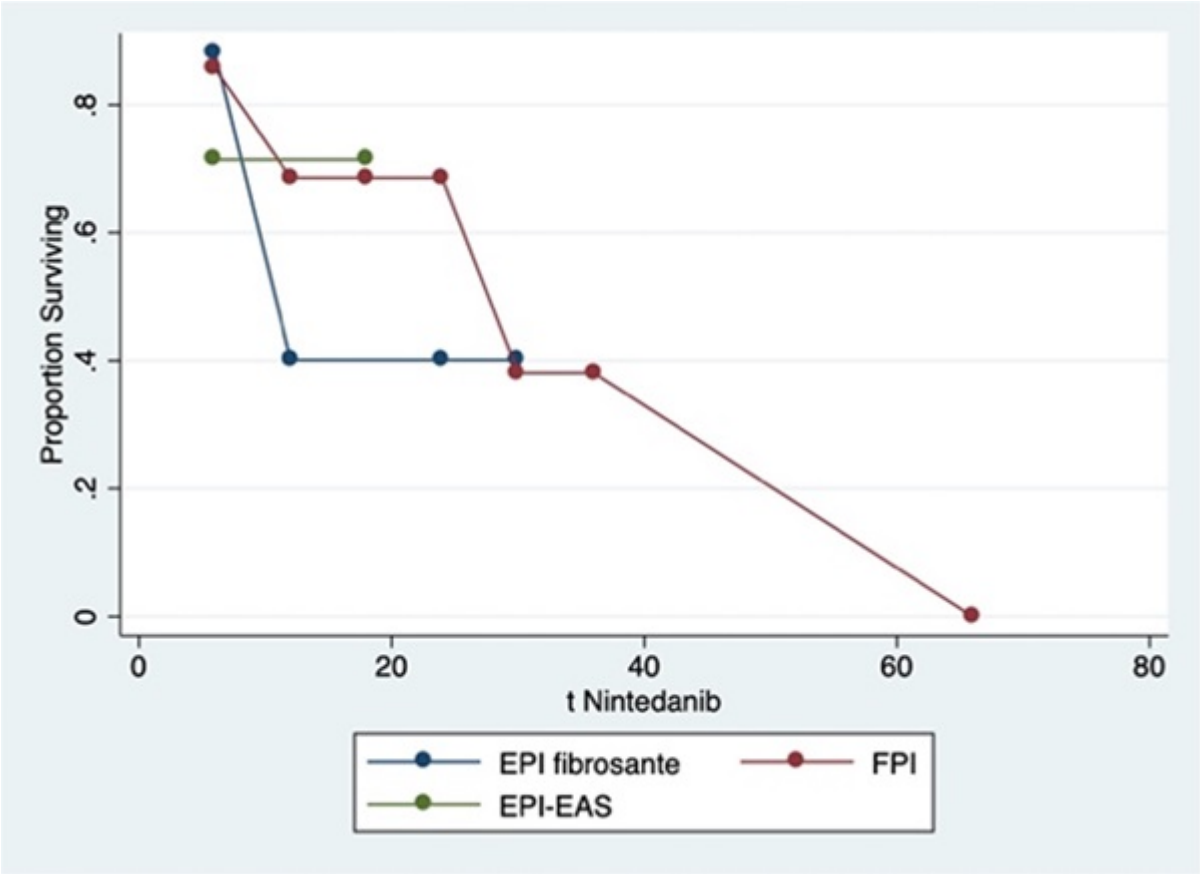

Figura 3. Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier.

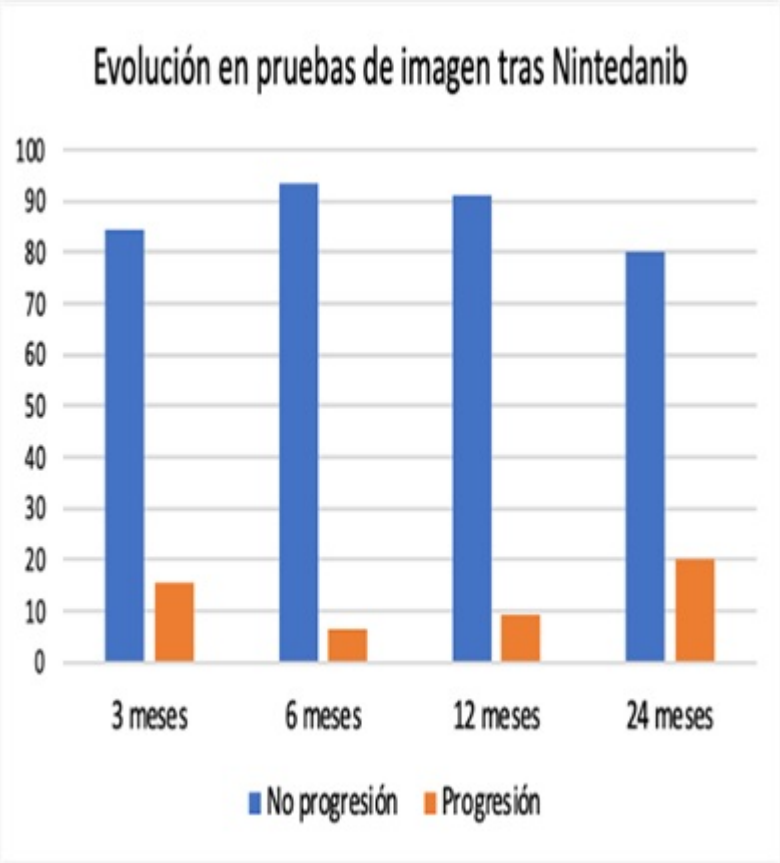

Figura 4. Evolución en pruebas de imagen.

Discusión: El nintedanib es uno de los primeros fármacos antifibróticos con indicación de uso en EPI

fibrosante progresiva tras los resultados de ensayos clínicos pivotales, inicialmente en FPI y posteriormente en EPI fibrosante de diversas etiologías, incluyendo enfermedades autoinmunes sistémicas. Aunque por ello su uso ha aumentado entre los pacientes atendidos en Medicina Interna, los limitados criterios de inclusión en los ensayos así como los escasos datos publicados en vida real dificultan su generalización a la práctica clínica habitual. Pese a las limitaciones de nuestro estudio, los resultados obtenidos son coherentes con aquellos de los ensayos clínicos.

Conclusiones: El uso de nintedanib estabilizó la progresión de fibrosis pulmonar en nuestra población durante los 24 meses posteriores a su inicio.

Bibliografía

1. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, *et al.*; SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26):2518-28.
2. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, *et al.*; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.

0014-2565 / © 2023, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.