

Seguimiento de 20 pacientes portadores de fibrosis pulmonar idiopática tratados con Nintedanib

ALVARO UNDURRAGA P.¹

Follow-up of 20 patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with Nintedanib

A compassionate observational follow-up study of 20 patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis treated with Nintedanib is presented, showing that Nintedanib is a generally well-tolerated drug, with no serious adverse effects, that grants a longer survival in real-life patients.

Key words: Humans; Nintedanib; Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Follow-up studies.

Resumen

Se presenta un estudio observacional compasivo de seguimiento de 20 pacientes portadores de Fibrosis Pulmonar Idiopática tratados con Nintedanib, que muestra que Nintedanib es un medicamento en general bien tolerado, sin efectos adversos serios, que otorga una sobrevida más prolongada que la que cabría esperar en pacientes con esta enfermedad.

Palabras clave: Seres humanos; Nintedanib; Fibrosis Pulmonar Idiopática; Estudios de seguimiento.

Introducción

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar cuya causa no se conoce. Su pronóstico es malo, aunque hay diferencias en la sobrevida de los pacientes. Se ha reportado una sobrevida promedio de 3 a 5 años¹.

En los últimos años se ha avanzado mucho en la comprensión de los mecanismos patogénicos de la enfermedad y ha habido un gran esfuerzo por la búsqueda de una terapia eficaz. La terapia actual de la FPI intenta detener el proceso de fibrosis progresiva, aliviar los síntomas que produce la enfermedad e identificar y tratar las complicaciones. La posibilidad de revertir el proceso aún parece un objetivo lejano.

En el año 2004 se realizó el primer estudio aleatorizado, controlado, placebo control de terapia de la FPI². Previamente y por más de 20 años, en el mundo y en Chile, usamos un esquema de terapia que se demostró que era per-

judicial, compuesto por prednisona, azatioprina y n-acetilcisteína³.

Nintedanib es un derivado de una indolinona y participa del grupo de los inhibidores de los receptores de tirosina quinasa. Las tirosinas quinasa son un conjunto de enzimas responsables de la fosforilación de residuos de tirosina, la forma más común de las modificaciones proteicas post traslacionales. Nintedanib inhibe específicamente los receptores de tres de ellas, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR α y β), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR 1- 2 - 3 y 4), y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR 1- 2 y 3). La droga se une competitivamente al sitio de unión de ATP de estos receptores y bloquea la señalización intracelular. Precisamente esas proteínas quinasa se han relacionado con el desarrollo y progresión de la fibrosis pulmonar en animales de experimentación^{4,5}.

Nintedanib tiene propiedades farmacocinéticas

Versión aceptada 16.08.2022

¹ Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile.

cas lineales con la concentración de hasta una dosis de 150 mg dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas mayores se alcanzan a las 2 a 4 h después de su ingesta oral con alimentos. Su vida media es de 9,5 h y el estado estable plasmático se logra a la semana de iniciar su administración. Su metabolización es hepática y es sustrato del citocromo GpP. Su principal ruta de eliminación es biliar/fecal (93,4% de la dosis) siendo la eliminación renal sólo un 0,65% de la dosis⁶.

Los principales estudios sobre Nintedanib son: primero un estudio de fase II, *TOMORROW*⁷; y posteriormente dos estudios paralelos idénticos de fase III, *INPULSIS 1* y *2*⁸. En los estudios *INPULSIS* participaron 1061 pacientes (638 recibieron 300 mg Nintedanib y 423 el placebo) en 205 centros en 24 países⁸. En ambos ensayos, *INPULSIS 1* y *2*, la pérdida de capacidad vital forzada (CVF) entre los pacientes tratados y placebo fue significativamente diferente (en *INPULSIS 1*: una caída de -114,7 ml/año en los tratados *versus* -239,9 ml/año en la serie placebo, con una diferencia absoluta de 125,3 ml/año (IC 95%, 77,7-172,8; $p < 0,001$); y, en *INPULSIS 2*: 113,6 ml/año en los tratados *versus* -207,3 ml/año en los pacientes con placebo, con una diferencia absoluta de 93,7 ml/año (IC95%, 44,8-142,7; $p < 0,001$). El análisis de sensibilidad de los datos conjuntos (*INPULSIS 1* y *2*) de las exacerbaciones que fueron centralmente justificados como exacerbaciones sospechosas o confirmadas demostró un 68% de reducción en el riesgo de exacerbaciones en los pacientes tratados con Nintedanib. El análisis de calidad de vida de los datos conjuntos (*INPULSIS 1* y *2*) medido por el SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire* o Cuestionario Respiratorio de Saint George) no mostró diferencias estadísticamente significativas ni tampoco en cuanto a mortalidad. En los pacientes tratados con Nintedanib, la diarrea, que se presentó tan frecuentemente (62,4%), sólo obligó a discontinuar el medicamento en menos del 5% de los casos^{8,9}.

Hay comunicaciones de varias experiencias de vida real de pacientes con FPI tratados con Nintedanib fuera de protocolos estrictos que muestran resultados semejantes a los arrojados en los protocolos. La más citada es la de Brunnermer y cols.¹⁰ que analizó 64 pacientes y la comunicación de "post marketing" de Noth y cols.¹¹ con 6.758 pacientes.

Para certificar significativamente la mortalidad se requerirían estudios prolongados y con un número grande de pacientes, ya que la mortalidad general a un año de la FPI es relativamente baja.

Además, los protocolos en general duran un año y no incluyen pacientes gravemente enfermos o con comorbilidades muy significativas. Lancaster y cols. publicaron recientemente un análisis de los datos conjuntos de los seis estudios clínicos de Nintedanib para caracterizar su seguridad y tolerabilidad e investigar sus efectos sobre la sobrevida. Basados en extrapolación de datos de sobrevida de cada estudio sugieren que Nintedanib extiende el período de sobrevida en pacientes con FPI¹².

El propósito de este estudio es reportar los resultados de una serie pequeña de pacientes que recibieron nintedanib a través del programa de uso compasivo del laboratorio Boehringer-Ingelheim.

Objetivos

Quisimos conocer algunos índices en 20 pacientes portadores de Fibrosis Pulmonar Idiopática tratados con Nintedanib y seguidos clínicamente por períodos variables de entre 30 a 164 meses. Se estudió la pérdida de función pulmonar en el tiempo midiendo la caída de la capacidad vital forzada (CVF, ml), tolerancia al medicamento, abandono de tratamiento y mortalidad.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de una muestra no probabilística de 20 pacientes portadores de FPI seguidos por tiempos variables en el Instituto Nacional del Tórax de Santiago, Chile.

Los pacientes con FPI ingresaron entre octubre de 2014 y 2017. Algunos pacientes recibían la droga desde antes del año 2014 pues pertenecían al grupo tratado de los protocolos iniciales de Nintedanib. Los criterios de inclusión fueron que el paciente tuviera una FPI demostrada ya sea por tomografía de tórax (TAC) y/o una biopsia por videotoracoscopia confirmatoria. Se excluyeron pacientes dependientes de oxígeno.

Se realizó un análisis descriptivo para todas las variables. Para las variables continuas, si los datos presentaban una distribución normal, se calculó la media y desviación estándar. Si los datos presentaban una distribución asimétrica, se presenta la mediana acompañada por la distancia intercuartil y el rango. Las variables categóricas se presentan en porcentajes de frecuencia absoluta. Los datos se presentan mediante promedio y rangos o frecuencias absolutas y relativas según corresponda. Se calculó el cambio de CVF inicial y final, expresando el cambio en ml perdidos por

año en cada paciente. Se excluyeron 2 pacientes de este análisis ya que sólo había una medición. Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) para muestras repetidas, con la finalidad de evaluar la caída de la CVF a distintos tiempos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron con el *software Prism*, versión 6.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para obtener gráficos y tiempo de supervivencia en la cohorte total de pacientes y estratificando por sexo, tabaquismo, grupo de edad (< 60 , ≥ 60 años) y biopsia pulmonar. Se utilizaron los meses de tratamiento como unidad de tiempo. En este análisis se incluyó a 19 pacientes, ya que se excluyó a un paciente porque sólo realizó el tratamiento por 3 días pues la paciente rechazó seguir por otras razones. Se utilizó el *log-rank test* para comparar las curvas de supervivencia entre las series. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SAS, versión 9.4.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente el 19 de octubre de 2021.

Resultados

Se ingresaron 20 pacientes con FPI entre octubre 2014 y 2017. Los pacientes tenían entre 45 y 75 años (media 63,9 años) el 70% eran hombres y el 30 % eran mujeres. El 43% de los pacientes eran fumadores (6/14 pacientes de los cuales se tiene la información de su hábito tabáquico).

La media de duración del tratamiento fue de $58,4 \pm 20,4$ meses. Hubo 3 pacientes que se siguieron menos de 36 meses, 6 pacientes que se siguieron entre 36 y 60 meses y 10 pacientes que se siguieron más de 60 meses (Tabla 1).

Se comparó los ml de CVF perdidos en cada paciente entre su ingreso y la última medición obtenida, calculando los ml perdidos por año (Figura 1 y Tabla 2).

No se consiguió información completa de la CVF de los pacientes 1 y 16 y, por lo tanto, no se incorporaron en el análisis de variación de la CVF (Figuras 1-A y 1-C). Además, el paciente 9 fue excluido de las de la Figuras 1-B y 1-C debido a que resultó ser un *outlier* o valor atípico al realizar la regla de $1,5 \cdot IQR$ ($IQR =$ rango intercuartil), la cual establece que los puntos de datos más allá de 1,5 veces el rango intercuartilico (IQR) de los cuantiles 0,25 y 0,75 son valores atípicos. Este paciente tuvo una progresión muy acelerada, llegando a perder 900 ml en 6 meses

debido a que sufrió dos exacerbaciones, en la última de las cuales falleció. Efectivamente las cifras de su CVF en junio de 2015 fueron de 3.950 ml, marzo de 2016 de 3.860 ml, agosto de 2017 de 3.120 ml, diciembre de 2017 de 2.620 ml (primera exacerbación) y en marzo de 2018 de 2.490 ml (segunda exacerbación, mes en el cual falleció).

Respecto a la mortalidad, 42% de los pacientes fallecieron a lo largo del programa, 2 de ellos en el grupo de seguimiento de menos de 36 meses (uno más se trasplantó), 4 del grupo entre 36 y 60 meses y sólo 2 en el grupo seguido por más de 60 meses.

Además, 40% de los pacientes tuvieron algún efecto adverso con el tratamiento consistente en diarrea, pérdida de peso y anorexia. Un paciente tuvo alza de las enzimas hepáticas (Tabla 4).

Tabla 1. Características generales, función pulmonar y aspectos del tratamiento de 20 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática tratados con Nintedanib

Características	
Sexo	
Mujeres, n (%)	6 (30)
Hombres, n (%)	14 (70)
Edad media, años (DS)	63,9 (7,19)
Método de diagnóstico	
Biopsia, n (%)	10 (50)
TAC, n (%)	20 (100)
Índices de función pulmonar	
Media CVF inicial (DS) ml	2.526 (525,2)
Media CVF inicial % VN	75,85
Media DLCO (DS), % VN	50,0 (11,4)
Tratamiento	
Media duración de tratamiento (días)	1.761
Reducción de tratamiento, n (%)	4 (20)
Re-escalamiento de tratamiento, n (%)	1 (5)
Hábito tabáquico	
Sí n (%)	6 (30)
No n (%)	8 (40)
Sin información	6 (30)
Tiempo de seguimiento	
< 36 meses, n	3
36 - 60 meses, n	6
> 60 meses, n	10

TAC = tomografía axial computarizada; CVF = Capacidad vital forzada; DLCO = capacidad de difusión monóxido de carbono. DS = desviación estándar; VN = valor normal de referencia.

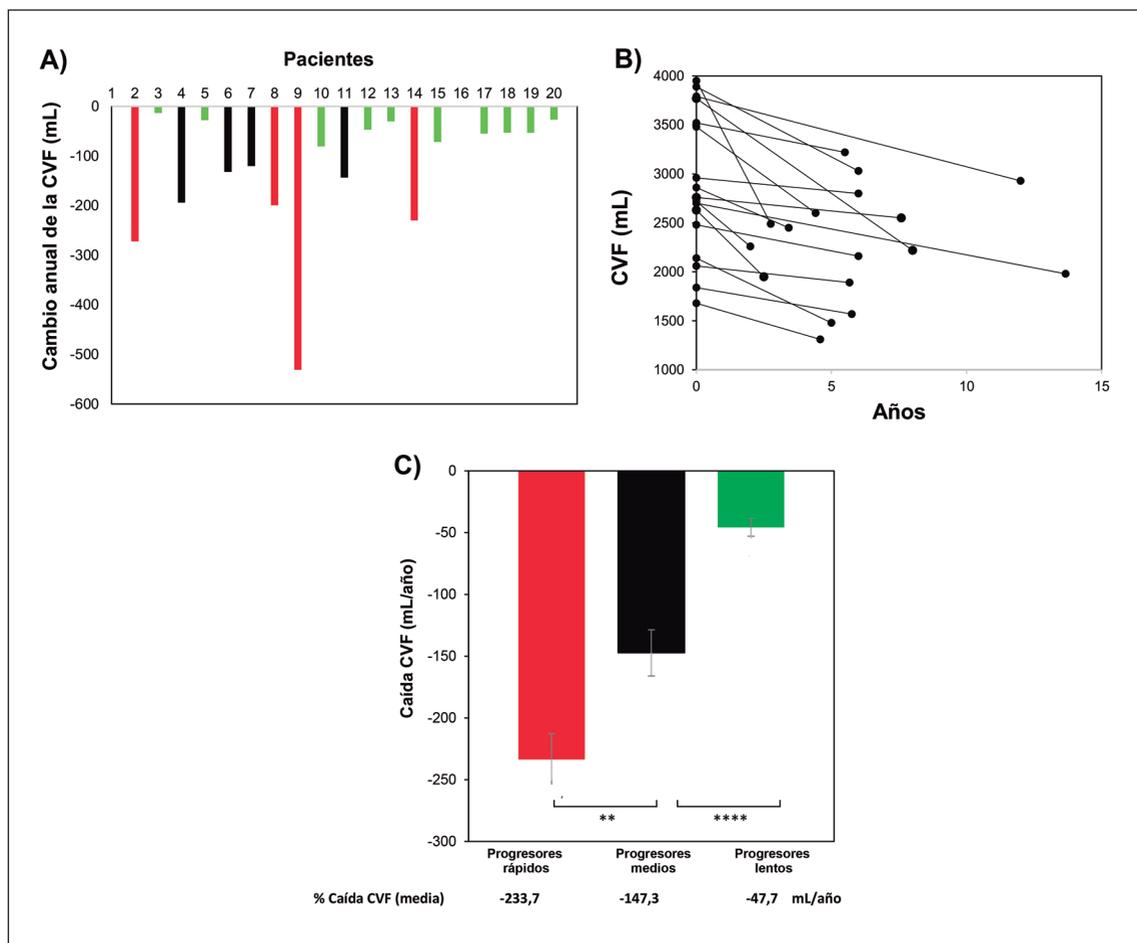


Figura 1. A) Disminución anual de la capacidad vital forzada (CVF) en ml de 18 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática. Barras verdes: -120 ml/año (n = 10). Barras negras: entre -120 y -200 ml/año (n = 4). Barras rojas: disminución > 200 ml/año (n = 4). B) Capacidad vital forzada (CVF) inicial y final de cada observación (n = 17) El tiempo de observación fluctuó entre 24 y 164 meses (2 y 13,6 años). Durante todo el período de observación los pacientes recibieron tratamiento con Nintedanib. C) Comparación de la caída anual de la Capacidad vital forzada (CVF) en los distintos grupos de pacientes. **p < 0,0014 (progresores rápidos versus medios); ****p < 0,0001 (progresores medios versus lentos) (ANOVA y prueba de Tukey).

Quisimos saber si en esta serie de pacientes (n = 17) hubo alguna diferencia entre los pacientes que mantuvieron la dosis máxima en comparación a los que la redujeron y también, si hubo diferencias en las tasas de supervivencia entre dosis diarias de 200 mg y 300 mg. Dado el valor de p (> 0,05) se concluye que no hay diferencias de significancia estadística en las tasas de supervivencia entre estos grupos de pacientes (Tabla 5). Además, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de hombres comparada con la de mujeres, ni entre pacientes que tuvieron efectos laterales y los que no los tuvieron (Tabla 5). Si en cambio, se observó una diferencia con significancia estadística en las tasas de supervivencia

entre pacientes mayores y menores de 60 años (Figura 2).

Discusión

En nuestro país el uso de Nintedanib ha sido bastante excepcional y nos pareció de gran interés comunicar la experiencia que hemos tenido con este grupo limitado de pacientes en plan de tratamiento compasivo con la droga auspiciado por Laboratorio Boehringer-Ingelheim. Nuestros datos sugieren el uso clínico de Nintedanib como opción de tratamiento eficiente para pacientes con FPI, evaluando una cohorte de pacientes con la enfermedad tratados en el entorno del mundo

Tabla 2. Cambios en los valores de capacidad vital forzada (CVF) inicial y final en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática según meses de tratamiento con Nintedanib

n	CVF inicial (ml)	CVF final (ml)	Meses de tratamiento	Δ CVF (ml)	Caída CVF por año (ml/año)
1	2.120		No se tienen más datos		
2	2.630	1.950	30	-680	-272
3	2.030	1.970	55	-60	-13
4	3.770	2.220	96	-1.550	-194
5	2.760	2.550	91	-210	-28
6	2.140	1.480	60	-660	-132
7	2.860	2.450	41	-410	-120
8	3.480	2.600	53	-880	-199
9	3.950	2.490	33	-1460	-531
10	1.680	1.310	55	-370	-81
11	3.890	3.030	72	-860	-143
12	1.840	1.570	69	-270	-47
13	2.060	1.890	68	-170	-30
14	2.720	2.260	24	-460	-230
15	3.790	2.930	144	-860	-72
16	No se tienen más datos				
17	3.520	3.220	66	-300	-55
18	2.700	1.980	164	-720	-53
19	2.480	2.160	72	-320	-53
20	2.960	2.800	72	-160	-27

Tabla 3. Mortalidad según tiempos de observación en 19 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática tratados con Nintedanib

Tiempo de observación	Pacientes (n)	Fallecidos (n)	% de la serie
< 36 meses	3	2	66,6
36-60 meses	6	4	66,6
> 60 meses	10	2	20

Tabla 4. Efectos adversos y fallecimientos en 20 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática tratados con Nintedanib

	Pacientes, n (%)
Efectos adversos	
Diarrea	8 (40)
Diarrea y náuseas	1 (5)
Diarrea y pérdida de peso	1 (5)
Diarrea, pérdida de peso y anorexia	1 (5)
Alza de transaminasas hepáticas	1 (5)
Sin efectos adversos	8 (40)
Fallecimientos	
Sí	9 (45)
No	11 (55)

Tabla 5. Supervivencia según Kaplan-Meier de 18 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática tratados con Nintedanib según dosis, efectos adversos, sexo y edad

Comparación	n	χ^2	p
Dosis diaria 200 vs. 300 mg	200/300	0,6744	0,41518
Efectos adversos Sí/No	10/8	0,020363	0,8865
Hombres vs. Mujeres	14/4	1,112555	0,291527
Menos de 60 Más de 60 años	4/14	4,067972	0,04374

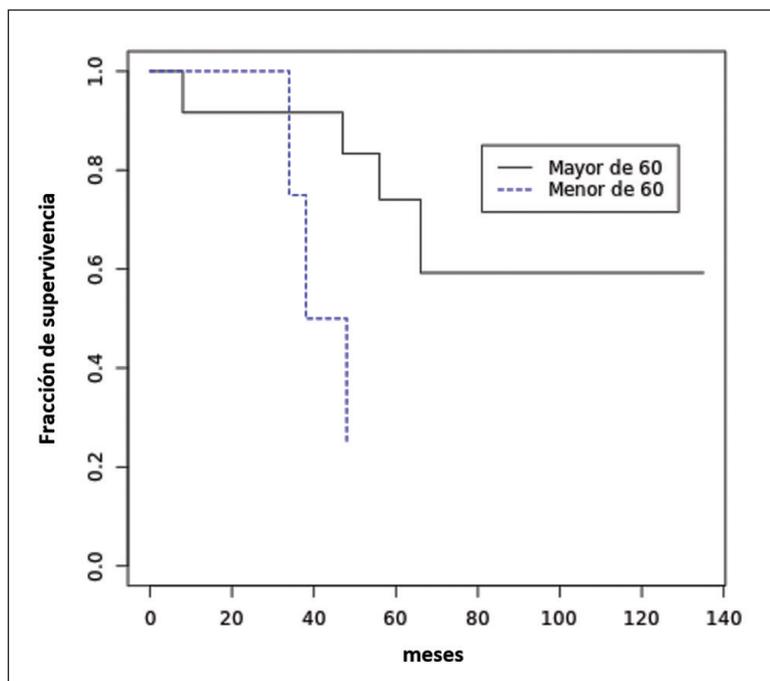


Figura 2. Supervivencia (Kaplan-Meier) de pacientes con FPI tratados con Nintedanib, según edad. Menos de 60 años ($n = 4$) y mayores de 60 años ($n = 14$). Chi cuadrado: 4,067972, $p = 0,04374$.

real. Los datos del mundo real proporcionan información crucial del valor de distintos tratamientos en la práctica clínica, complementan los datos de ensayos clínicos controlados y proporcionan información sobre ciertas áreas de incertidumbre.

Como ya se ha advertido, el presente estudio es observacional retrospectivo de la vida real de tipo compasivo, en pacientes con FPI. No hubo ningún mecanismo de selección y sólo se requirió que los pacientes no fueran dependientes de oxígeno, que vinieran al hospital por sus propios medios a retirar sus medicamentos y a una entrevista con un médico para evaluar sus exámenes y constatar eventuales efectos adversos. La edad y la distribución por género de los pacientes tratados corresponde a lo descrito para esta enfermedad. Por los valores de la función pulmonar los pacientes tenían poco compromiso de su CVF inicial y mayor compromiso de su DLco lo cual es reportado en otras series¹⁰.

No pudimos hacer una curva de seguimiento mes a mes, pero sí pudimos comparar la CVF inicial y final. Los cambios de CVF obtenidos en los estudios INPULSIS indican que los pacientes tratados con Nintedanib perdían 114 ml/año *versus* > 200 ml/año en el grupo placebo. Según esto se decidió segmentar a los pacientes de esta manera. En base a lo anterior: 10 pacientes per-

dieron menos de 120 ml/año (55,5%, progresores lentos, barras en verde en Figura 1.1); 4 pacientes entre 120 y 200 ml (22,2%, progresores medios, barras en negro en Figura 1.1) y sólo 4 pacientes sobre 200 ml/año (22,3%, progresores rápidos, barras en rojo en Figura 1.1). Esto muestra que en nuestra realidad local y con esta serie de la vida real, los pacientes con FPI tratados con Nintedanib tienen en su mayoría una progresión de su enfermedad más lenta que los de la serie control reportados en los estudios clínicos controlados. Además, para determinar si existían diferencias significativas en las caídas anuales promedio de CVF de cada grupo se realizó un *test* ANOVA de una vía con múltiples comparaciones (prueba de *Tukey*) (Figura 1.3). Al comparar el promedio de la caída de CVF anual de cada grupo se encontró una diferencia significativa ($p = 0,0014$) en el promedio de la caída de CVF anual de los progresores rápidos ($-233,7 \pm 21,1$ ml/año) comparados con los progresores medios ($-147,3 \pm 18,7$ ml/año) y a su vez también se encontró una diferencia significativa ($p < 0,0001$) en el promedio de la caída de CVF anual de los progresores medios ($-147,3 \pm 16,2$ ml/año) comparado con los progresores lentos, ($-45,7 \pm 7,1$ ml/año).

Se observó que los cambios en la CVF no son dependientes de la reducción de dosis, ni de la posología utilizada, ni del sexo de los pacientes

ni de los eventos adversos ocurridos, pero sí dependen de la edad del paciente (mayores *versus* menores de 60 años). Esto refuerza el punto de iniciar un tratamiento temprano permite manejar la enfermedad de mejor manera y otorgar al paciente una sobrevida mayor.

No encontramos ningún caso con efectos adversos graves. La diarrea, como se describe en la literatura, fue el efecto adverso más frecuente. Sin embargo, ningún paciente hubo que suspender la medicación, aunque si hubo que reducir la dosis en el 20% de ellos. En un paciente hubo alza transitoria de enzimas hepáticas lo cual fue sin importancia clínica. Ningún paciente se retiró voluntariamente del programa por efecto del tratamiento.

El 42% de los pacientes falleció. Interesantemente, al observar la distribución de los pacientes fallecidos: de la serie con seguimiento menor de 3 meses (3 pacientes) dos fallecieron y uno se trasplantó; de la serie de seguimiento de entre 36 y 60 meses (6 pacientes), fallecieron 4; y, de la serie de seguimiento mayor de 60 meses (10 pacientes) sólo fallecieron 2 pacientes. Además, es importante destacar que la mitad de los pacientes tratados tienen una sobrevida superior a la máxima reportada (60 meses) para los pacientes FPI no tratados con antifibróticos.

Conclusión

En síntesis, en esta evidencia del mundo real, observacional, retrospectivo y con un número pequeño de pacientes, nos entrega tendencias claras en cuanto al manejo y tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, concordando con los hallazgos reportados en los ensayos clínicos realizados anteriormente indicando que Nintedanib está asociado con la estabilización de la enfermedad. Además, en esta serie de 17 casos se observa que Nintedanib es un medicamento en general bien tolerado, sin efectos adversos serios, que otorga una sobrevida más prolongada, sin relación con la reducción de la dosis, ni con el género, pero sí con la edad, ya que los menores de 60 tendrían una mejor respuesta.

Agradecimientos

A Boehringer Ingelheim (BI) que proporcionó al investigador una subvención para cubrir los costos de publicación. El autor no recibió remuneración por el desarrollo de este manuscrito. BI también proporcionó Nintedanib para el progra-

ma de uso compasivo y no tuvo ningún rol en el diseño, análisis o interpretación de los resultados en este estudio. BI tuvo la oportunidad de revisar el manuscrito para verificar su precisión médica y científica en lo que respecta a sus moléculas, así como las consideraciones de propiedad intelectual.

Agradecemos también asesoría estadística de Zuleika Aponte.

Referencias bibliográficas

- 1.- LEY B, COLLARD HR, KING TE JR. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (4): 431-40.
- 2.- AZUMA A, NUKIWA T, TSUBOI E, SUGA M, ABE S, NAKATA K, et al Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (9): 1040-7.
- 3.- RAGHU G. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Combined Prednisone, Azathioprine And N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. C91. LATE-BREAKING CLINICAL TRIALS. American Thoracic Society, 2012. A6859-(Abstract)
- 4.- GABASA M, IKEMORI R, HILBERG F, REGUART N, ALCARAZ J. Nintedanib selectively inhibits the activation and tumour-promoting effects of fibroblasts from lung adenocarcinoma patients. *Br J Cancer.* 2017; 117 (8): 1128-138
- 5.- WIND S, SCHMID U, FREIWALD M, MARZIN K, LOTZ R, EBNER T, et al Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nintedanib. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58 (9): 1131-147.
- 6.- STOPFER P, RATHGEN K, BISCHOFF D, LÜDTKE S, MARZIN K, KAISER R, et al Pharmacokinetics and metabolism of BIBF 1120 after oral dosing to healthy male volunteers. *Xenobiotica.* 2011; 41 (4): 297-311
- 7.- RICHELDI L, COSTABEL U, SELMAN M, KIM DS, HANSELL DM, NICHOLSON AG, et al Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (12): 1079-87
- 8.- HANSELL DM, INOUE Y, KIM DS, KOLB M, NICHOLSON AG, NOBLE PW, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370 (22): 2071-82
- 9.- KING TE JR, 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.* 2014; 370 (22): 2083-92.
- 10.- BRUNNEMER E, WÄLSCHER J, TENENBAUM S, HAUSMANN J, SCHULZE K, SEITER M, et al. Real-World Experience with Nintedanib in Patients with

- Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018; 95 (5): 301-9.
- 11.- NOTH I, OELBERG D, KAUL M, CONOSCENTI CS, RAGHU G. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Eur Respir J*. 2018; 52 (1): 1702106.
- 12.- LANCASTER L, CRESTANI B, HERNANDEZ P, INOUE Y, WACHTLIN D, LOAIZA L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2019; 6 (1): e000397.

Correspondencia a:
Dr. Alvaro Undurraga Pereira
Instituto Nacional del Tórax
Avda. José M. Infante 717. Santiago, Chile.
Email: alvaroundurragap@yahoo.com