



Uso de nintedanib en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria

IRETS 2026-010



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria

Uso de nintedanib en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática

IRETS 2026-010

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU) es una institución de derecho público no estatal creada por ley. Tiene a su cargo la elaboración de evaluaciones de tecnologías sanitarias, para contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia en los diferentes niveles del sistema sanitario de Uruguay.

El siguiente informe fue elaborado por AETSU para la toma de decisiones, a solicitud del Fondo Nacional de Recursos (FNR).

Para citar este informe

Pintos J, Oliver M, Rossi F, Onetto M, Croci A, Irisarri M. Uso de nintedanib en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. IRETS 2026-010. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Montevideo, Uruguay; 2026.

Fecha de finalización: julio, 2026.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

José Enrique Rodó 1840, Montevideo, Uruguay

(+598) 24015641

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



INFORMACIÓN PRELIMINAR

Autoría

El grupo de trabajo responsable de elaborar este informe estuvo integrado por los siguientes miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Dr. Javier Pintos

Lic. María Oliver

Lic. Florencia Rossi

Br. Manuela Onetto

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos de cobertura del uso de nintedanib en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.



ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	6
PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA	10
3. OBJETIVO.....	10
4. METODOLOGÍA.....	11
4.1. EFICACIA Y SEGURIDAD	11
4.2. POLÍTICAS DE COBERTURA INTERNACIONAL.....	11
5. RESULTADOS.....	11
5.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	11
5.2 REGISTRO Y COBERTURA EN URUGUAY	14
5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA INTERNACIONAL.....	15
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	18
7. REFERENCIAS	20
8. APÉNDICES.....	24



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>
ATP	adenosina trifosfato
AUGE	Acceso Universal con Garantías Explícitas
BIFIMED	Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos
CDA-AMC	Agencia de Medicamentos de Canadá
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
CONITEC	Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil
DLCO	difusión de monóxido de carbono del pulmón
DM	diferencia media
DOI	<i>digital object identifier</i>
EAS	evento adverso severo
ECAs	ensayos clínicos aleatorizados
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGFR	factor de crecimiento de fibroblastos
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
CVF	Capacidad vital forzada
GES	Garantías Explícitas en Salud
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IC95%	intervalo de confianza de 95%
INESSS	<i>Institut national d'excellence en santé et services sociaux</i>
MA	metaanálisis
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PBS	Plan de Beneficios en Salud
PDGFR	factor de crecimiento derivados de plaquetas
PTLC	por todas las causas
RoB 2	<i>Risk-of-bias 2</i>
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UPC	Unidad de Pago por Capitación
VEGFR	factor de crecimiento del endotelio vascular



RESUMEN

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial fibrosante crónica, progresiva e irreversible de causa desconocida, que afecta principalmente a adultos mayores y se asocia con una supervivencia media de aproximadamente tres años. En Europa, la prevalencia fue estimada en 3 a 25 casos por 100.000 habitantes, y en Norteamérica en 24 a 30 casos por 100.000 habitantes. La incidencia anual fue estimada en 1 a 5 casos y 7 a 10 casos por 100.000 habitantes, respectivamente.

Las opciones terapéuticas actuales para la FPI se centran en enlentecer la progresión de la enfermedad, sin alcanzar su curación. El tratamiento se basa principalmente en terapias antifibróticas, como nintedanib y pirfenidona, junto con medidas de soporte y cuidados paliativos.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y cobertura del uso de nintedanib para el tratamiento de la FPI, comparado con pirfenidona y comparado con placebo.

Metodología

Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. La misma apuntó a metaanálisis (MA), revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se extrajeron los datos de eficacia y seguridad que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. Asimismo, se buscaron informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) de agencias de referencia y políticas de cobertura a nivel regional e internacional.

Resultados

No existen estudios comparando de forma directa eficacia y seguridad de nintedanib vs. pirfenidona. La comparación entre ambos tratamientos se basa en evidencia indirecta proveniente de metaanálisis en red. Los hallazgos muestran que nintedanib y pirfenidona presentan una eficacia comparable para los principales desenlaces clínicos evaluados. No se identificaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en mortalidad por todas las causas, cambio en la capacidad vital forzada (CVF) ni en la proporción de pacientes que experimentaron una disminución igual o superior al 10% de la CVF predicha. La certeza de la evidencia para estos desenlaces fue calificada como moderada.

La frecuencia de eventos adversos severos es similar entre nintedanib y pirfenidona, pero los perfiles de seguridad difieren. Nintedanib se asocia con mayor frecuencia a diarrea, náuseas y elevación de enzimas hepáticas, mientras que pirfenidona se

relaciona principalmente con fotosensibilidad, erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales.

Las guías de práctica clínica internacionales recomiendan el uso de nintedanib o pirfenidona como tratamiento antifibrótico de primera línea en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se señala que ambos medicamentos reducen el deterioro de la función pulmonar y forman parte del tratamiento de base de la enfermedad, pero no emiten una recomendación a favor de uno sobre otro.

Tanto la agencia NICE (Reino Unido) como la canadiense CDA-AMC recomiendan nintedanib como una opción de tratamiento para adultos con FPI para pacientes con CVF predicha $\geq 50\%$. Pirfenidona cuenta igualmente con recomendación y financiación en el Reino Unido bajo criterios similares, siendo considerada una alternativa equivalente dentro de las opciones antifibróticas disponibles.

Reino Unido, Francia, España y Canadá financian nintedanib bajo criterios específicos de elegibilidad, seguimiento y acuerdo económico, mientras que varios países latinoamericanos no han incorporado su cobertura sistemática por consideraciones de costo-efectividad e impacto presupuestario.

Discusión y conclusiones

La evidencia disponible indica que nintedanib y pirfenidona presentan eficacia y seguridad similares para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, sin encontrarse diferencias clínicamente relevantes entre ambos tratamientos. Si bien no existen resultados a largo plazo, los hallazgos respaldan la utilización de nintedanib como una opción antifibrótica efectiva en pacientes con FPI. A pesar de que no se identificaron ventajas clínicas claras sobre la pirfenidona, nintedanib es una opción terapéutica complementaria en situaciones de intolerancia o contraindicación al tratamiento actualmente financiado, razón por la cual AETSU recomienda la incorporación de nintedanib al FTM.

PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES

- En Uruguay, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) cubre el tratamiento con pirfenidona de la fibrosis pulmonar idiopática leve y moderada.
- No existe evidencia directa comparando eficacia y seguridad de nintedanib vs. pirfenidona. La comparación entre ambos tratamientos se basa en evidencia indirecta proveniente de metaanálisis en red.
- Nintedanib y pirfenidona presentan una eficacia comparable para los principales desenlaces clínicos evaluados: mortalidad por todas las causas, cambio en la capacidad vital forzada (CVF), y proporción de pacientes que experimentaron una disminución igual o superior al 10% de la CVF predicha. La certeza de la evidencia para estos desenlaces fue calificada como moderada.
- La tasa de eventos adversos severos es similar entre los dos tratamientos, pero difieren en los perfiles de seguridad. Nintedanib se asocia con mayor frecuencia a diarrea, náuseas y elevación de enzimas hepáticas; y pirfenidona se asocia con fotosensibilidad, erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales.
- Guías de práctica clínica internacionales recomiendan el uso de nintedanib o pirfenidona como tratamiento antifibrótico de primera línea en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Señalan que ambos medicamentos reducen el deterioro de la función pulmonar, pero no emiten una recomendación a favor de uno sobre otro.
- La agencia NICE (Reino Unido) y la canadiense CDA-AMC recomiendan nintedanib para pacientes con CVF predicha $\geq 50\%$. Pirfenidona cuenta con recomendación y financiación similar en el Reino Unido, siendo considerada una alternativa equivalente dentro de los antifibróticos disponibles.
- Reino Unido, Francia, España y Canadá financian nintedanib condicional en acuerdo económico, mientras que varios países latinoamericanos no han incorporado su cobertura sistemática por consideraciones económicas.
- Nintedanib es una opción terapéutica complementaria a la pirfenidona, especialmente en situaciones de intolerancia o contraindicación a este último fármaco, razón por la cual AETSU recomienda la incorporación de nintedanib al

1. INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de enfermedad pulmonar intersticial fibrosante de origen desconocido, siendo la forma más común dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas. Afecta principalmente a adultos mayores, es progresiva, de curso crónico e irreversible (1).

La supervivencia media se estima en tres años, variando desde pocos meses a casi una década (1). Esta enfermedad se asocia con aumento de la tos, disnea y tiene un efecto perjudicial en la calidad de vida del paciente, así como en la esperanza de vida (2).

La etiología de la FPI no se conoce con precisión. Sin embargo, se considera que la enfermedad surge como consecuencia de la interacción entre factores ambientales desencadenantes y una susceptibilidad genética subyacente. La hipótesis fisiopatológica actualmente más aceptada plantea que episodios repetidos de lesión del epitelio alveolar desencadenan procesos de reparación tisular ineficaces, acompañados por una alteración en el equilibrio entre mediadores profibróticos y antifibróticos. Como resultado, se produce una activación y proliferación anormal de fibroblastos y miofibroblastos, lo que favorece una reparación aberrante del tejido pulmonar y la acumulación progresiva de matriz extracelular, conduciendo al desarrollo de fibrosis (3).

La frecuencia de la enfermedad presenta una marcada variabilidad geográfica a nivel internacional, pero la FPI sigue siendo una enfermedad rara en la mayoría de los países. En Europa, la prevalencia fue estimada en 3 a 25 casos por 100.000 habitantes, y en Norteamérica en 24 a 30 casos por 100.000 habitantes. La incidencia anual fue estimada en 1 a 5 casos y 7 a 10 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (4). No se encontraron datos de prevalencia o incidencia en Uruguay ni en Latinoamérica.

Las opciones terapéuticas actuales para la FPI se centran en enlentecer la progresión de la enfermedad, sin alcanzar su curación. El trasplante pulmonar representa una alternativa para un número reducido de pacientes seleccionados, mientras que la atención de la mayoría de los pacientes se sustenta en la terapia antifibrótica, acompañada de intervenciones de soporte y cuidados paliativos. Dos fármacos antifibróticos, nintedanib y pirfenidona, se recomiendan en las guías actuales para su uso en pacientes con FPI (2).

Para el tratamiento de FPI, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) cubre pirfenidona desde el 2019 (5). La normativa incluye cobertura a pacientes con resultados imagenológicos (y biopsia pulmonar cuando esté indicada) compatible con patrón de neumonía intersticial usual, y funcional respiratorio que muestre una Capacidad Vital Forzada (CVF) entre 90% y 50% del valor predicho o Capacidad de Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO) entre 30% y 90% de la capacidad predicha. Estos valores se consideran como un grado de afectación de leve o moderado.

2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Nintedanib (ATC L01EX09) es un fármaco antiangiogénico que bloquea los receptores tirosina quinasas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, 2 y 3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR-1, 2, 3 y 4). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular, que es crucial para la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células del músculo liso vasculares). Además, inhibe la proteína tirosina quinasa-3 similar a Fms (Flt-3) (se expresa en la superficie de células progenitoras hematopoyéticas y desempeña un papel importante en la hematopoyesis) y las tirosinas quinasas no receptoras de la familia Src: Scr, Lck y Lyn. Src ejerce efectos antifibróticos en fibroblastos pulmonares, Lck es necesaria para la activación y supervivencia de las células T y Lyn está implicada en la señalización de receptores de antígenos de las células B (6,7).

El fármaco se presenta en forma de cápsulas de 100 mg y 150 mg para su administración oral. La dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día, administrados cada 12 horas. La dosis de 100 mg dos veces al día solo se recomienda para pacientes que no toleran la dosis de 150 mg dos veces al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 300 mg (6,8).

Nintedanib fue aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) en el 2014 para el tratamiento de FPI en adultos, con una evaluación acelerada por tratarse de un medicamento huérfano en ese entonces. En el mismo año fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para FPI, para enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibróticas con un fenotipo progresivo y para ralentizar la tasa de disminución de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (9,10).

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y cobertura respecto al uso de nintedanib en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, comparado con pirfenidona o comparado con placebo.

Pregunta PICO

La pregunta PICO planteada para este reporte fue la siguiente:

P – Pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

I – Nintedanib

C – Pirfenidona o Placebo

O – Desenlaces:



Eficacia: Mortalidad; cambio en Capacidad Vital Forzada (CVF); reducción del 10% de CVF.

Seguridad: Eventos adversos, discontinuación del tratamiento.

Calidad de vida: Evaluada con herramientas validadas para la enfermedad.

4. METODOLOGÍA

4.1. Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, efectuada en el mes de junio de 2026, para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas, metaanálisis (MA) y otros estudios relevantes correspondientes con la pregunta PICO. Se analizó el riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR 2 (11).

En el Apéndice 1 se presentan los términos empleados en la búsqueda.

4.2. Políticas de cobertura internacional

En relación con las políticas de cobertura, se analizaron los sistemas de salud de distintos países. En América Latina, se consultaron sitios oficiales de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*, CONITEC, SUS) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). En cuanto a los sistemas de salud de referencia internacional, se revisó la información disponible en Canadá (*Canada's Drug Agency* - CDA-AMC e INESSS); Francia (*Haute Autorité de Santé* - HAS); y Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence* - NICE) y España (Ministerio de Sanidad - BIFIMED). Para la identificación de guías de práctica clínica, la búsqueda con el motor PubMed se complementó con una búsqueda utilizando las herramientas de inteligencia artificial Gemini y Copilot.

5. RESULTADOS

5.1 Eficacia y seguridad

A partir de la búsqueda bibliográfica con pirfenidona como comparador se obtuvieron 59 resultados, los cuales fueron analizados por título y resumen, seleccionando 14 publicaciones para leer a texto completo. No se encontraron comparaciones directas evaluando eficacia y seguridad de nintedanib vs. pirfenidona. Tras la lectura a texto



completo, se seleccionó el metaanálisis en red de Wu et al., 2024 (12), por ser el más reciente y el que más estudios incluía, 4 ECA de nintedanib vs. placebo y 4 ECA de pirfenidona vs. placebo. En el [Apéndice 2](#) se presenta el diagrama de PRISMA, y en el [Apéndice 3](#) se presentan las principales características de los ECA incluidos en el metaanálisis para nintedanib y pirfenidona.

El MA en red de incluyó 24 ECA y 6208 pacientes con FPI. Evaluó la seguridad y eficacia de 13 tratamientos farmacológicos, entre ellos nintedanib y pirfenidona. Todos los estudios compararon los distintos fármacos vs. placebo. Los desenlaces de interés incluyeron eventos adversos severos (EAS), mortalidad por cualquier causa y medidas de función pulmonar basadas en la CVF.

En lo referente a riesgo de sesgo, en el MA se evaluaron los estudios incluidos mediante la herramienta RoB2, que mostró un predominio de bajo riesgo en los dominios analizados. Los autores reportaron bajo riesgo para sesgo de selección, implementación y medición. Si bien se identificaron algunas limitaciones metodológicas en ciertos ensayos incluidos en el MA, estas no correspondieron a los estudios de nintedanib y pirfenidona. Por tanto, el riesgo de sesgo no afecta a las comparaciones de interés.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de los desenlaces de interés para la comparación indirecta de nintedanib vs. pirfenidona, así como la evaluación de la calidad de la evidencia reportada por el MA.



Tabla 1. Nintedanib comparado con pirfenidona para la fibrosis pulmonar idiopática

Desenlace (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		Nintedanib	Pirfenidona	Diferencia	
Mortalidad por todas las causas (6 ECAs)	OR 0,97 (0,53 a 1,79)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Cambio desde línea de base de la CVF (% predicho) (3 ECAs)		-	-	DM -0,35 (-5,04 a 4,34)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Pacientes con disminución ≥10% de la CVF predicha	OR 1,02 (0,59 a 1,76)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
EAS (7 ECAs)	OR 0,96 (0,68 a 1,35)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio; EAS: eventos adversos severos; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; CVF: capacidad vital forzada; PTL: por todas las causas; DM: diferencia media.

a. Evidencia indirecta

El efecto de los dos fármacos fue muy similar para todos los desenlaces de eficacia estudiados: mortalidad por todas las causas, cambio en el CVF predicha y disminución ≥10% en la CVF predichas. No se identificaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre nintedanib y pirfenidona en las comparaciones indirectas realizadas.

Si bien la tasa de ocurrencia del total de eventos adversos severos fue similar entre los dos tratamientos, hubo diferencias en el tipo de eventos reportados. Los eventos adversos más frecuentes reportados con nintedanib fueron diarrea, náuseas y alteración de las enzimas hepáticas (13) (14) (15), mientras que los eventos adversos más habituales asociados al tratamiento con pirfenidona fueron náuseas, pérdida de apetito, fotosensibilidad y erupciones cutáneas relacionadas con la exposición al sol (16) (17) (18).

Los autores del metaanálisis concluyeron que ambos fármacos presentan una eficacia y seguridad favorables para ralentizar el deterioro de la función pulmonar en pacientes con FPI, y sus efectos son comparables. La evaluación del metaanálisis, realizada con la herramienta AMSTAR-2, calificó al estudio como de alta calidad.

En la Tabla 2 se presentan los resultados del metaanálisis para la comparación de nintedanib vs. placebo. El mayor beneficio con nintedanib se obtuvo para el desenlace

disminución $\geq 10\%$ de la CVF predicha (OR=0,55; IC95%: 0,38 a 0,81). Para los desenlaces mortalidad por todas las causas, cambio desde la línea de base de la CVF (% predicho) y ocurrencia de eventos adversos severos no se encontraron diferencias significativas, aunque para los dos primeros desenlaces la tendencia apunta hacia un efecto beneficioso de nintedanib sobre placebo.

Tabla 2. Nintedanib comparado con placebo para la fibrosis pulmonar idiopática

Desenlace (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		Nintedanib	Placebo	Diferencia	
Mortalidad por todas las causas (6 ECAs)	OR 0,67 (0,43 a 1,04)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Cambio desde la línea de base de la CVF (% predicho) (3 ECAs)		-	-	DM 2,30 (-1,19 a 5,79)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Pacientes con disminución $\geq 10\%$ de la CVF predicha	OR 0,55 (0,38 a 0,81)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
EAS (7 ECAs)	OR 0,96 (0,76 a 1,22)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio; EAS: eventos adversos severos; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; CVF: capacidad vital forzada; PTLC: por todas las causas; DM: diferencia media.

a. Evidencia indirecta

5.2 Registro y cobertura en Uruguay

Según información brindada por el Departamento de Medicamentos del MSP, el nintedanib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en combinación con docetaxel, para la fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas con fenotipo progresivo y fibrosis pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica. Por otro lado, la única indicación registrada para la pirfenidona es el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática en adultos.

5.3 Políticas de cobertura internacional

Argentina: No cuenta con cobertura para nintedanib para el tratamiento de la FPI. La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CONETEC) realizó un informe de ETS para nintedanib y pirfenidona en FPI, publicado en 2022. Esta revisión estableció que en pacientes con FPI, el uso de nintedanib en comparación con placebo probablemente disminuya la mortalidad y el número de pacientes con una disminución en la funcionalidad respiratoria (CVF >10%). También podría mejorar la frecuencia y severidad de la sintomatología, así como las limitaciones derivadas de la dificultad respiratoria, sin embargo, no habría diferencias en cuanto al impacto en la socialización y las consecuencias psicológicas. La Mesa Técnica concluyó que, con evidencia de moderada certeza, nintedanib tendría beneficios moderados y riesgos pequeños sobre los desenlaces evaluados, pero la incorporación de la tecnología probablemente tenga un impacto negativo sobre la equidad y la salud pública. Por lo que, CONETEC recomendó no cubrir nintedanib ni pirfenidona en adultos con FPI leve a moderada (19).

Brasil: No cuenta con cobertura para nintedanib para el tratamiento de la FPI. En la evaluación realizada por la CONITEC el 2018, se consideró que el tiempo de seguimiento de los pacientes en los estudios presentados, de corto plazo, genera incertidumbre respecto al real beneficio del medicamento para retardar la progresión de la enfermedad o mejorar la calidad y el tiempo de vida de los pacientes. Además, hay incertidumbre sobre su capacidad para prevenir o reducir el deterioro agudo en la FPI. Por lo tanto, la CONITEC recomendó no incluir el nintedanib para la FPI en el *Sistema Único de Saúde* (SUS) (20).

Chile: Nintedanib fue evaluado por el Ministerio de Salud para el tratamiento de adultos con FPI. Si bien el informe reconoce que el fármaco podría reducir la mortalidad y probablemente disminuir el riesgo de exacerbaciones agudas, la evaluación económica concluyó que el tratamiento no resultaría costo-efectivo frente al mejor tratamiento disponible. Al evaluar nintedanib resultó ser no favorable debido a impacto presupuestario, ya que superaba el límite establecido por la Dirección de Presupuestos. Además, la FPI no aparece como problema de salud dentro del listado Garantías Explícitas en Salud / Acceso Universal con Garantías Explícitas (GES/AUGE) vigente. Por lo tanto, no se identificó cobertura garantizada nacional para nintedanib en FPI (21).

Colombia: La marca Ofev® de nintedanib está indicada para FPI. Sin embargo, documentos del Ministerio de Salud señalan que nintedanib no se encuentra incluido en el Plan de Beneficios en Salud (PBS). El acceso no corresponde a una cobertura ordinaria con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC), sino que debe gestionarse mediante la plataforma MIPRES, herramienta utilizada para reportar la prescripción de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC (22) (23).

España: Ofev® está autorizado en adultos para el tratamiento de la FPI. Según el buscador BIFIMED del Ministerio de Sanidad, la indicación de FPI figura como resuelta y

financiada en la indicación autorizada. El informe de posicionamiento terapéutico de AEMPS señala que el tratamiento debe ser iniciado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la FPI. Además, recomienda priorizar su uso en pacientes con FPI leve a moderada, patrón no obstructivo y difusión de monóxido de carbono del pulmón (DLCO) predicha entre 35% y 90%, con reevaluación a los 6-12 meses y suspensión si existe falta de respuesta. Por lo tanto, nintedanib cuenta con financiación en España para FPI, con uso supervisado por especialistas y criterios clínicos de seguimiento (24) (25).

Reino Unido: NICE recomienda nintedanib como opción para el tratamiento de adultos con FPI, con indicación restringida y sujeto a las condiciones del acuerdo comercial con la empresa. Inicialmente, la guía TA379 recomendó su uso en pacientes con CVF entre 50% y 80% del valor predicho, estableciendo la suspensión del tratamiento si existe progresión de la enfermedad, definida como una caída confirmada de la CVF predicha de 10% o más en cualquier período de 12 meses. Posteriormente, la guía TA864 amplió la recomendación a pacientes con CVF superior al 80% del valor predicho. La recomendación se basa en evidencia de ECAs que muestra que nintedanib ralentiza la disminución de la función pulmonar en comparación con placebo, y en evidencia a largo plazo que sugiere que este efecto se mantiene en el tiempo (26) (27).

Francia: nintedanib (Ofev®) se encuentra cubierto por el sistema de salud bajo un régimen de reembolso especial establecido mediante una resolución oficial publicada en agosto de 2021. El medicamento está clasificado como un “medicamento de excepción”, lo que implica que su reembolso está sujeto a condiciones específicas de prescripción y uso, limitadas a las indicaciones autorizadas y a criterios clínicos definidos. Para la FPI, la cobertura se restringe a pacientes con diagnóstico clínico, radiológico y/o histopatológico confirmado y que cumplan criterios funcionales respiratorios determinados (CVF $\geq 50\%$ y DLCO $\geq 30\%$). Asimismo, la prescripción se reserva a especialistas en neumología, medicina interna o reumatología y requiere seguimiento clínico durante el tratamiento. La HAS emitió una opinión favorable al mantenimiento del reembolso en esta indicación, considerando que el beneficio médico prestado es moderado y que el medicamento aporta una mejora menor del beneficio clínico (28) (29).

Canadá: el Comité Canadiense de Expertos en Medicamentos de CDA-AMC/CADTH recomendó listar nintedanib para el tratamiento de la FPI con criterios clínicos y condiciones. Los criterios incluyen CVF $\geq 50\%$ del valor predicho, seguimiento por un especialista con experiencia en diagnóstico y manejo de FPI, y suspensión del tratamiento si la CVF absoluta disminuye $\geq 10\%$ en cualquier período de 12 meses durante el tratamiento. También se indica que no debe utilizarse en combinación con pirfenidona y que el costo para el plan no debe superar el de pirfenidona. La cobertura se implementa principalmente a nivel provincial mediante mecanismos de autorización especial o cobertura limitada; por ejemplo, British Columbia lo cubre para adultos con



FPI leve a moderada confirmada por neumólogo, con HRCT reciente, exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar restrictiva y CVF predicha $\geq 50\%$. Por lo tanto, en Canadá existe cobertura condicionada, dependiente de criterios clínicos y del plan/provincia correspondiente (30) (31).



6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente eficacia y seguridad de nintedanib vs. pirfenidona. La comparación entre ambos tratamientos se basa en evidencia indirecta proveniente de metaanálisis en red. Los hallazgos muestran que nintedanib y pirfenidona presentan una eficacia comparable para los principales desenlaces clínicos evaluados. No se identificaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en mortalidad por todas las causas, cambio en la capacidad vital forzada (CVF) ni en la proporción de pacientes que experimentaron una disminución igual o superior al 10% de la CVF predicha. La certeza de la evidencia para estos desenlaces fue moderada, sugiriendo que es poco probable que futuras investigaciones alteren sustancialmente la conclusión de equivalencia clínica observada entre ambos fármacos.

En lo referente a seguridad, aunque la frecuencia de eventos adversos severos es similar entre nintedanib y pirfenidona, los perfiles de seguridad difieren. Nintedanib se asocia con mayor frecuencia a diarrea, náuseas y elevación de enzimas hepáticas, mientras que pirfenidona se relaciona principalmente con fotosensibilidad, erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales. Estas diferencias podrían ser relevantes al momento de seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente, considerando comorbilidades, preferencias individuales y capacidad de adherencia al tratamiento.

Las principales guías de práctica clínica internacionales recomiendan el uso de nintedanib o pirfenidona como tratamiento antifibrótico de primera línea en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. La guía ATS/ERS/JRS/ALAT (*American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society* y Asociación Latinoamericana de Tórax) señala que ambos medicamentos reducen el deterioro de la función pulmonar y forman parte del tratamiento de base de la enfermedad. No se emite una recomendación a favor de uno sobre otro (32). Asimismo, la guía enfatiza que el manejo de la FPI debe incluir no solo tratamiento antifibrótico, sino también rehabilitación pulmonar, oxigenoterapia cuando esté indicada, vacunación, tratamiento de comorbilidades y evaluación para trasplante pulmonar en pacientes elegibles.

La agencia NICE recomienda nintedanib como una opción de tratamiento para adultos con FPI, sujeto a criterios clínicos específicos y acuerdos de financiación que permitan que el tratamiento sea costo-efectivo. Originalmente la recomendación se restringía a pacientes con CVF entre 50% y 80% del valor predicho, pero posteriormente se amplió a pacientes con CVF superior al 80%. NICE también recomienda la interrupción del tratamiento cuando se confirma una progresión significativa de la enfermedad, generalmente definida como una caída $\geq 10\%$ de la CVF en un período de 12 meses (27). Pirfenidona cuenta con recomendación y financiación en el Reino Unido bajo criterios similares, siendo considerada una alternativa equivalente dentro de las opciones antifibróticas disponibles (33) (34).



En caso de intolerancia o progresión de la enfermedad, las guías no emiten recomendaciones sobre el cambio de antifibrótico. En la práctica clínica, cuando existe acceso a los dos tratamientos, es habitual considerar el cambio al otro antifibrótico en caso de intolerancia siempre que no exista una contraindicación. Sin embargo, el fracaso de un antifibrótico no implica necesariamente que el otro vaya a ser eficaz. La evidencia no respalde una superioridad clara del cambio de fármaco en caso de progresión (35).

El análisis de las políticas de cobertura evidencia una considerable heterogeneidad internacional. Mientras que países como Reino Unido, Francia, España y Canadá financian nintedanib bajo criterios específicos de elegibilidad, seguimiento y acuerdo económico, varios países latinoamericanos no han incorporado su cobertura sistemática o mantienen restricciones importantes vinculadas a consideraciones de costo-efectividad e impacto presupuestario.

En suma, la evidencia disponible indica que nintedanib y pirfenidona presentan perfiles de eficacia y seguridad similares para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, sin demostrarse diferencias clínicamente relevantes entre ambos tratamientos. Aunque persisten incertidumbres respecto a su impacto sobre la mortalidad y resultados a largo plazo, los hallazgos respaldan la utilización de nintedanib como una opción antifibrótica efectiva en pacientes con FPI. La inclusión de nintedanib al listado del FTM permitiría una opción antifibrótica alternativa para el tratamiento de la FPI, especialmente en casos de intolerancia o contraindicación al tratamiento con pirfenidona. Por este motivo, AETSU recomienda la incorporación de nintedanib al FTM.

7. REFERENCIAS

1. Asociación Latinoamericana de Torax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. [Online].; 2015 [cited 2026 Junio 18].
2. Koudstaal T WM. Idiopathic pulmonary fibrosis. Presse Med. 2023; 52(3):104166. doi: 10.1016/j.lpm.2023.104166.
3. León-Román F, Valenzuela C, Molina-Molina M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Med Clin (Barc). 2022; 159(4).
4. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2021; 22(1): 197. doi:10.1186/s12931-021-01791-z.
5. Fondo Nacional de Recursos (2019). Tratamiento de Fibrosis Pulmonar Idiopática Leve y Moderada con Pirfenidona. Normativa de cobertura. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas..
6. Vademecum. vargatef 100 mg cápsula blanda [Internet]. [Online].; 2025 [cited 2026 junio 15. Available from: <https://www.vademecum.es/uruguay/medicamento/1459253/vargatef-100-mg-capsula-blanda>.
7. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al.. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2015; 45(5).
8. European medicines agency (EMA). Annex I summary of product characteristics. [Online].; 2026 [cited 2026 junio 15. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev#product-info>.
9. European medicines agency (EMA). Ofev. [Online].; 2018 [cited 2026 junio 15. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev#product-info>.
10. Food and Drug Administration. Ofev label. [Online].; 2022 [cited 2026 junio 15. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/205832Orig1s0161.pdf.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21:358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

12. Wu X, Li W, Luo Z, Chen Y. A comprehensive comparison of the safety and efficacy of drugs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis based on randomized controlled trials. 2024. 27;24(1):58.
13. 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. 2014; 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
14. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1103690.
15. Lancaster L, Goldin J, Trampisch M, Kim GH, Ilowite J, Homik L, et al. Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Open Respir Med J. 2020; 14: 22-31. doi: 10.2174/1874306402014010022.
16. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al.. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis.. Eur Respir J. 2010; 35(4):821-9. doi: 10.1183/09031936.00005209.
17. 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; 29;370(22):2083-92 doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
18. 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. 2011; 21;377(9779):1760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
19. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Nintedanib y pirfenidona en fibrosis pulmonar idiopática. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2022. Report No.: 24.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Report No.: 419.
21. Chile. Ministerio de Salud. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: fibrosis pulmonar idiopática; tecnología sanitaria evaluada: nintedanib y pirfenidona. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Santiago de Chile: MINSAL; 2017.
22. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Ayuda de memoria: mesa de seguimiento abastecimiento medicamentos empleados en salud respiratoria. Ayuda de memoria. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2025.
23. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social; Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). SISPRO. [Online]. [cited 2026 Junio

17. Available from: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/MIPRES.aspx>.
24. España. Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad. [Online].; 2026 [cited 2026 Junio 17. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?cn=705687&metodo=verDetalle>.
25. España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015. Report No.: PT-NINDETANIB-FIBR_PULM/V1/18122015.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. Report No.: TA379.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis when forced vital capacity is above 80% predicted. Technology appraisal guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2023. Report No.: TA864.
28. France. Ministère de l'Économie, des Finances et de la Relance; Ministère des Solidarités et de la Santé. Légifrance. [Online].; 2021 [cited 2026 Junio 17. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043970830>.
29. Haute Autorité de Santé (HAS). OFEV (nintédanib) - Fibrose pulmonaire. Avis sur les médicaments. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2023.
30. CADTH Canadian Drug Expert Committee. Nintedanib: Ofev — Boehringer Ingelheim Canada Ltd.; indication: idiopathic pulmonary fibrosis. CDEC final recommendation. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. Report No.: SR0426.
31. British Columbia. Ministry of Health. Government of British Columbia. [Online].; 2025 [cited 2026 Junio 17. Available from: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/programs/limited-coverage-drug-program/limited-coverage-drugs-nintedanib>.
32. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205(9): 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST..
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance. TA504. ; 2018.



34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).. Review of TA379; Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis and TA504; Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Review decision – May 2021. ; 2021.
35. Lalla F, Latella A, Varone F, Iovene B, Richeldi L, Sgalla G. Long-term treatment with nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a comparative, real-world cohort study. BMC Pulm Med. 2025; 25(1): 455. doi: 10.1186/s12890-025-03916-2.





8. APÉNDICES

Apéndice 1

Tabla A1. Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos.

Base de datos	Términos de búsqueda (<i>query</i>) Filtros	Resultados
PubMed	Nintedanib AND idiopathic pulmonary fibrosis AND Pirfenidone Systematic Review, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Clinical Trial	59
PubMed	Nintedanib AND idiopathic pulmonary fibrosis Meta-analysis	33

Apéndice 2

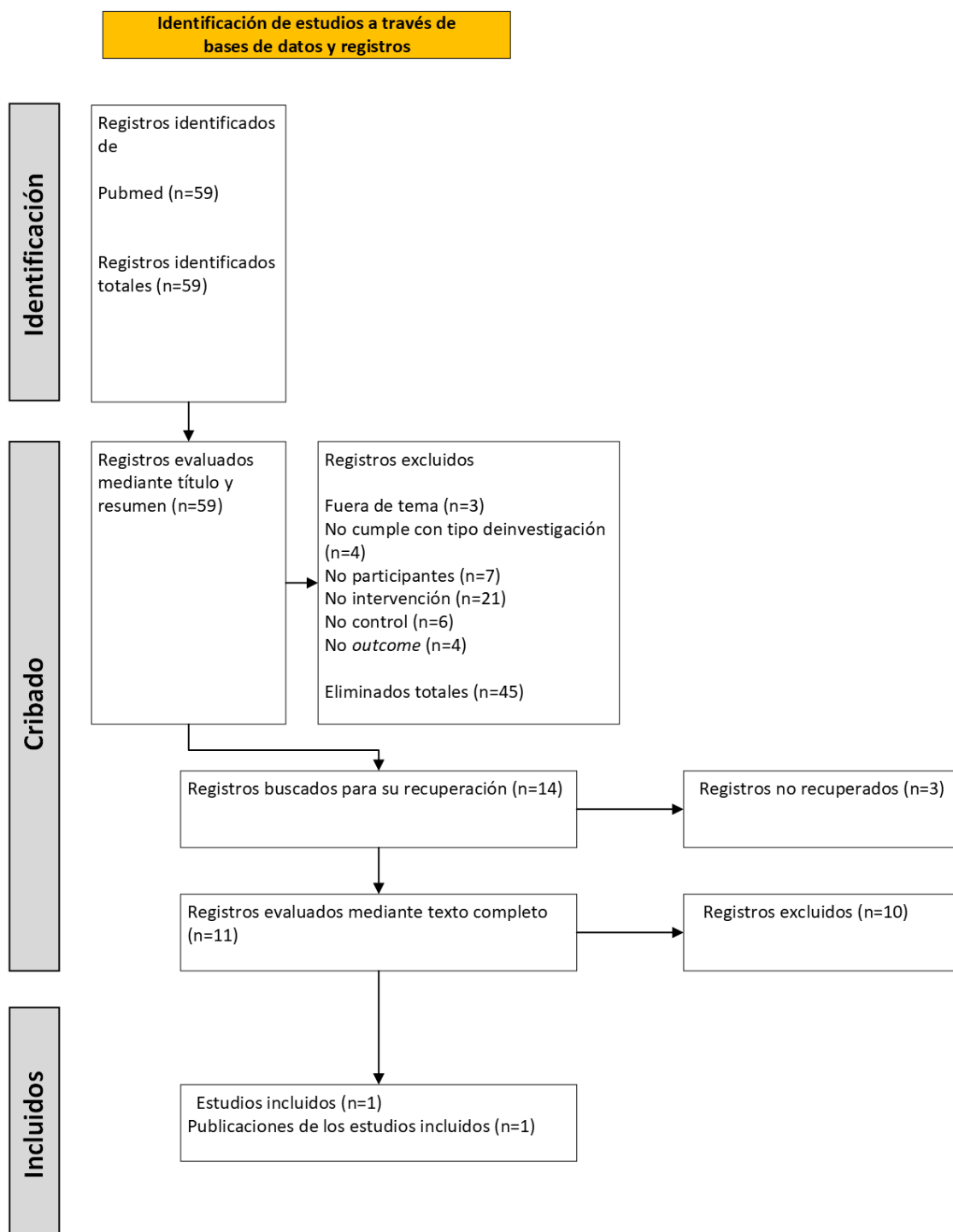


Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

Adaptación de Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Apéndice 3

Ensayos clínicos de nintedanib vs. placebo

Los ensayos clínicos **INPULSIS-1** e **INPULSIS-2**, publicados por Richeldi et al. 2014 (13), fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que evaluaron la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Desarrollados en 205 centros de 24 países, incluyeron un total de 1066 pacientes, asignados en una proporción 3:2 para recibir nintedanib 150 mg dos veces al día o placebo durante 52 semanas.

El desenlace primario fue la tasa anual de declinación de la capacidad vital forzada (CVF), mientras que los desenlaces secundarios incluyeron exacerbaciones agudas, calidad de vida relacionada con la salud, mortalidad y seguridad. Los resultados demostraron que nintedanib redujo significativamente la pérdida anual de función pulmonar en comparación con placebo. En INPULSIS-1, la disminución de la CVF fue de $-114,7$ mL/año frente a $-239,9$ mL/año con placebo, mientras que en INPULSIS-2 fue de $-113,6$ mL/año frente a $-207,3$ mL/año, para una diferencia media de $125,3$ mL/año (IC95%: $77,7$ a $172,8$ y $93,7$ mL/año (IC95%: $44,8$ a $142,7$), respectivamente. En lo referente a seguridad, los eventos adversos graves ocurrieron con frecuencias similares en ambos grupos. La diarrea fue el evento adverso más frecuente con nintedanib (62% vs. a 18% con placebo), aunque motivó la suspensión del tratamiento en menos del 5% de los pacientes.

El estudio **TOMORROW**, Richeldi et al., 2011 (14), fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de fase II que evaluó la eficacia y seguridad de BIBF 1120 (posteriormente denominado nintedanib) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Participaron 432 pacientes reclutados en 92 centros de 25 países, asignados a placebo o a diferentes dosis del fármaco durante 52 semanas.

El desenlace primario fue la tasa anual de declinación de la capacidad vital forzada (CVF), mientras que los desenlaces secundarios incluyeron exacerbaciones agudas, calidad de vida, mortalidad y seguridad. Los pacientes tratados con nintedanib 150 mg dos veces al día presentaron una tasa anual de declinación de la CVF de $0,06$ L/año, frente a $0,19$ L/año con placebo, lo que representó una reducción relativa del 68,4% en la pérdida de función pulmonar. Asimismo, menos pacientes experimentaron una disminución relevante de la CVF ($>10\%$ o 200 mL) en comparación con placebo (23,8% vs. 44,0%). La ocurrencia de eventos adversos graves fue similar entre grupos. Nintedanib se asoció con una mayor frecuencia de eventos gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas y vómitos, además de elevaciones de aminotransferasas. En lo referente a calidad de vida, el puntaje SGRQ a los 12 meses mostró una muy pequeña mejoría con nintedanib (cambio de $-0,66$ puntos), y en el grupo placebo un empeoramiento (cambio de $+5,46$ puntos), para una diferencia fue de $-6,1$ puntos (IC 95%: $-10,7$ a $-1,5$). En el SGRQ, valores más bajos indican mejor calidad de vida, y el umbral habitualmente considerado como diferencia clínicamente importante es de 4 puntos (14).

El estudio de **Lancaster et al. 2020 (15)** fue un ensayo clínico de fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó los efectos de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Participaron 113 pacientes, asignados a nintedanib 150 mg dos veces al día (n=56) o placebo (n=57). Debido a la aprobación regulatoria del fármaco en Estados Unidos durante el desarrollo del estudio, el período controlado con placebo se redujo de 12 a 6 meses, por lo que los análisis de eficacia fueron considerados exploratorios.

Entre los desenlaces evaluados se incluyeron cambios en la capacidad vital forzada (CVF), capacidad funcional, calidad de vida, mortalidad, hospitalizaciones respiratorias y seguridad. A los 6 meses, la disminución media de la CVF fue menor en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo placebo (-14,2 mL frente a -83,2 mL), con una diferencia entre grupos de 69 mL. Además, una menor proporción de pacientes presentó una caída significativa de la función pulmonar (>10% del valor predicho o >200 mL) en comparación con placebo (6,5% vs. 23,9%). La capacidad funcional también mostró resultados favorables, con un aumento promedio de 5 metros en la prueba de marcha de 6 minutos frente a una disminución de 13 metros con placebo. No se registraron muertes ni hospitalizaciones respiratorias en el grupo nintedanib, mientras que en el grupo placebo ocurrieron tres muertes y cuatro hospitalizaciones. En lo referente a seguridad, la mayoría de los pacientes presentó eventos adversos, siendo la diarrea el más frecuente. Los eventos adversos graves fueron menos comunes con nintedanib que con placebo, aunque la suspensión permanente del tratamiento fue ligeramente más frecuente en el grupo tratado.

Ensayos clínicos de pirfenidona vs. placebo

El estudio de **Taniguchi et al. 2010 (16)**, fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes japoneses con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Para el análisis considerado, se comparó pirfenidona 1800 mg/día con placebo. Participaron 212 pacientes, de los cuales 108 recibieron pirfenidona y 104 placebo, con un seguimiento de 52 semanas.

El desenlace primario fue el cambio en la capacidad vital (CV) a la semana 52, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión y la seguridad. Los resultados mostraron que pirfenidona redujo significativamente el deterioro de la función pulmonar en comparación con placebo. La disminución de la capacidad vital fue de -0,09 L en el grupo tratado frente a -0,16 L en el grupo placebo. Además, se observaron mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión a favor de pirfenidona. En cuanto a la seguridad, el tratamiento fue generalmente bien tolerado. El evento adverso más característico fue la fotosensibilidad, un efecto conocido de pirfenidona, que en la mayoría de los casos fue de intensidad leve y manejable.

El estudio **ASCEND**, King et al. 2014 (17), fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Se incluyeron 555 pacientes, asignados a pirfenidona 2403 mg/día (n=278) o placebo (n=277), con un seguimiento de 52 semanas.

El desenlace primario fue el cambio en la capacidad vital forzada (CVF) o muerte a la semana 52. Los resultados mostraron que pirfenidona redujo significativamente la progresión de la enfermedad. En comparación con placebo, disminuyó en un 47,9% la proporción de pacientes que presentaron una caída de al menos 10 puntos porcentuales en la CVF predicha o fallecieron. Además, aumentó en un 132,5% la proporción de pacientes que no experimentaron disminución de la CVF. También se observaron beneficios en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos y en la supervivencia libre de progresión. Aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, los resultados favorecieron numéricamente a pirfenidona. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos gastrointestinales y cutáneos fueron más frecuentes con pirfenidona, aunque raramente motivaron la suspensión del tratamiento.

Los estudios **CAPACITY 004 y CAPACITY 006**, Noble et al. 2011 (18), fueron dos ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que evaluaron la eficacia y seguridad de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Para el análisis principal se consideraron los pacientes tratados con pirfenidona 2403 mg/día y placebo, con un total de 692 participantes seguidos durante 72 semanas.

El desenlace primario fue el cambio en el porcentaje de capacidad vital forzada (CVF) predicha a la semana 72, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron progresión de la enfermedad, mortalidad y seguridad. Los resultados difirieron entre ambos ensayos. En CAPACITY 004, pirfenidona redujo significativamente el deterioro de la función pulmonar: la disminución media de la CVF predicha fue de -8,0% frente a -12,4% con placebo, y una menor proporción de pacientes presentó una caída de la CVF $\geq 10\%$ (20% vs. 35%). En CAPACITY 006, el desenlace primario no mostró diferencias significativas a la semana 72, aunque se observaron efectos favorables del tratamiento en análisis realizados en momentos previos y en la evolución global durante el seguimiento. En cuanto a la seguridad, pirfenidona se asoció con una mayor frecuencia de eventos gastrointestinales y cutáneos, incluyendo náuseas, dispepsia, vómitos, anorexia, rash y fotosensibilidad. No obstante, los autores consideraron que el tratamiento presentó un perfil de seguridad aceptable y una relación beneficio-riesgo favorable en pacientes con FPI.