



SPRINGER EXPERIENCE & CLINICAL SCENARIOS

Pacientes con fibrosis pulmonar idiopática
y anticoagulación

Esta publicación ha sido patrocinada por Boehringer Ingelheim.

© 2021 Los Autores
© 2021 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group

SUMARIO

Pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y anticoagulación

INTRODUCCIÓN - página 2

Dra. Myriam Aburto

Servicio de Neumología
Hospital Universitario de Galdakao
Galdakao (Bizkaia)

CASO CLÍNICO - página 4

PACIENTE CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA EN TRATAMIENTO CON NINTEDANIB Y ANTICOAGULACIÓN ORAL CONCOMITANTE

Dra. Belén López-Muñiz Ballesteros

Servicio de Neumología
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

CASO CLÍNICO - página 8

NINTEDANIB EN UN PACIENTE CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA Y ANTICOAGULACIÓN ORAL

Dra. Eva Balcells

Servicio de Neumología
Hospital del Mar. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Tengo el placer de presentaros una nueva entrega de “**Escenarios clínicos en fibrosis pulmonar idiopática (FPI)**”. La verdad es que se trata de una doble alegría, porque tras un año como el 2020, donde la neumonía por COVID-19 ha acaparado toda la atención y donde los neumólogos hemos sido protagonistas invisibles del cuidado de estos pacientes, de la sobrecarga de trabajo, de la angustia que genera la impotencia de ver como se escapa la vida de nuestros enfermos, del dolor de las familias y de la soledad de la enfermedad, significará que todos os encontráis bien y que habéis recuperado el ánimo y las ganas de seguir avanzando en el conocimiento de nuestra especialidad.

De nuevo con la ayuda de Boehringer Ingelheim, os presentamos **dos casos clínicos** que tratan una situación en la que casi todos los neumólogos que nos dedicamos al cuidado de los pacientes con FPI hemos vivido: *¿Cómo tratar a un paciente con FPI que requiere anticoagulación y cuándo el único antifibrótico que podemos utilizar es nintedanib?*

La FPI es una enfermedad que generalmente se diagnostica en la séptima década de la vida y donde el antecedente de tabaquismo está presente en dos de cada tres pacientes. Ambas condiciones, la edad y el tabaco, explican que ocho de cada diez pacientes con FPI tengan comorbilidades asociadas¹ en la vida real y fuera del contexto del ensayo clínico. Las más frecuentes son el grupo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) que en su conjunto afectan a casi el 70% de nuestros pacientes^{1,2}.

Son varias las entidades que se agrupan dentro del epígrafe ECV, cuya prevalencia entre los pacientes con FPI vamos conociendo en los últimos años^{2,3}: hipertensión arterial (43-45,5%), enfermedad coronaria (30-49,2%), insuficiencia cardíaca (27,2%), infarto cerebral (9,8%), accidente isquémico transitorio (1,6-6,1%), fibrilación auricular (10,9%), enfermedad arterial periférica (6,3%), entre otras.

En consecuencia, y para el control de estas enfermedades concomitantes, aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con FPI requiere fármacos antiagregantes, entre el 8 y el 10% necesita anticoagulantes y ambos fármacos entre un 3,7 y un 4,6%^{1,2}.

Publicaciones recientes, con datos extraídos de pacientes reales, es decir, no seleccionados expresamente para los ensayos clínicos, revelan que el riesgo de presentar una hemorragia entre los pacientes tratados con nintedanib es bajo (0,25%) y, aunque el riesgo relativo de sangrado con respecto al encontrado entre los pacientes tratados con pirfenidona es superior, la mayoría de las hemorragias son de carácter leve. Este trabajo², además, nos ofrece los resultados de 47 pacientes tratados de forma concomitante con anticoagulantes y nintedanib –el mayor número de casos descritos hasta el momento– donde solo un paciente presentó una hemorragia considerada moderada por los autores del estudio.

En este fascículo, las Dras. Balcells y López-Muñiz comparten con nosotros dos casos clínicos de pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes y nintedanib. Como siempre, y especialmente en esta situación, la información y cooperación del paciente es clave para detectar posibles efectos adversos y optimizar los resultados del escaso arsenal terapéutico del que se dispone para pacientes con FPI.

Para acabar, solo me queda agradecer una vez más a Boehringer Ingelheim su ayuda por compartir y difundir nuestras experiencias.

Dra. Myriam Aburto

*Servicio de Neumología
Hospital Universitario de Galdakao
Galdakao (Bizkaia)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Kärkkäinen M, Kettunen H-P, Nurmi H, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):160.
2. Kolonics-Farkas AM, Sterclova M, Mogulkoc N, Kus J, Hájková M, Müller V, et al. Anticoagulant use and bleeding risk in central European patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) treated with antifibrotic therapy: real world data from EMPIRE. *Drug Saf.* 2020;43(10):971-80.
3. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, et al. Real-world experience with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2018;95(5):301-9.

PACIENTE CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA EN TRATAMIENTO CON NINTEDANIB Y ANTICOAGULACIÓN ORAL CONCOMITANTE

DRA. BELÉN LÓPEZ-MUÑIZ BALLESTEROS

Servicio de Neumología

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

ESCENARIO CLÍNICO

Paciente varón de 78 años, exfumador desde el año 1987, dislipémico y diabético.

ANTECEDENTES PERSONALES

Como antecedentes de exposición refiere que trabajó como tornero, en contacto con cobre, aluminio y bronce, sin indicar otros factores de riesgo.

Para el tratamiento de la dislipemia y la diabetes, recibe tratamiento con sitagliptina, insulina glargina, lisinopril, metamizol y ezetimiba.

CLÍNICA

Acude a nuestra consulta de Neumología remitido por su médico de Atención Primaria por el hallazgo de patología intersticial en una radiografía de tórax (**Figura 1**) realizada con motivo de un cuadro catarral.

El paciente refiere disnea de moderados a grandes esfuerzos de un año de evolución, que se acompaña de tos seca ocasional.

En la auscultación pulmonar destaca la presencia de crepitantes secos bibasales y acropaquias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante estos hallazgos se solicitan las siguientes pruebas complementarias:

■ Analítica

La analítica muestra una inmunología sin alteraciones, incluidos anticuerpos antinucleares (ANA), anti-

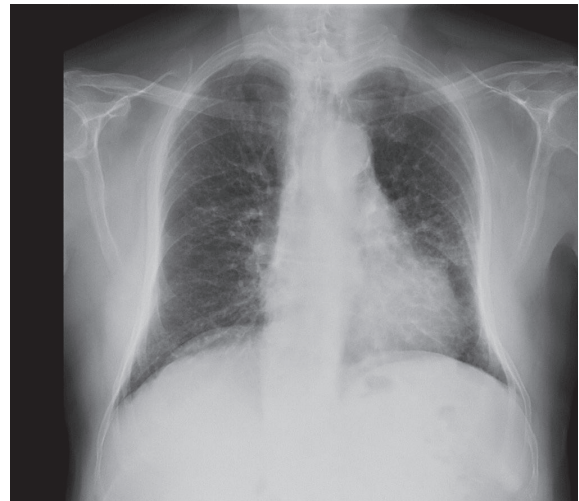


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior: se observa afectación intersticial reticular.

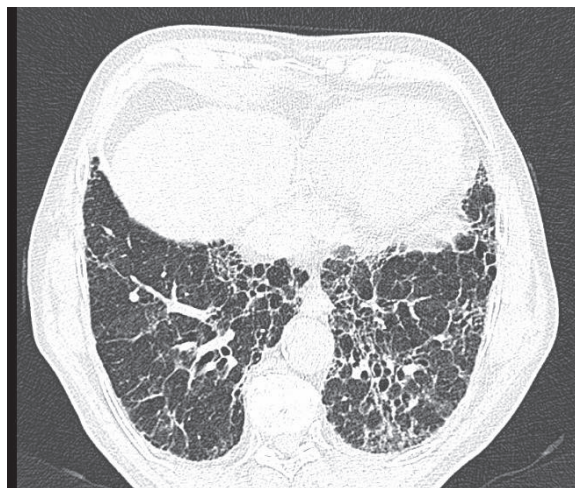
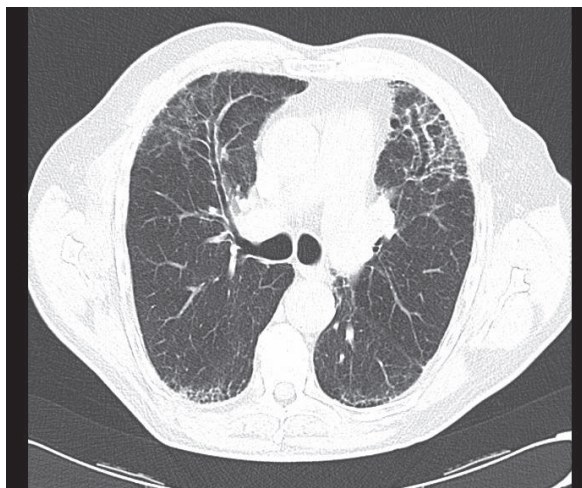
cuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCP).

■ Pruebas funcionales respiratorias

Destaca una leve afectación restrictiva con moderada alteración del intercambio gaseoso (capacidad vital forzada [FVC]: 2.300 mL [72%]; capacidad de difusión del monóxido de carbono [DLco]: 67%).

■ Tomografía computarizada de alta resolución torácica

En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica (**Figuras 2 y 3**) se objetiva un patrón intersticial, caracterizado por engrosamiento de los septos, con bronquiectasias de tracción y zonas de



Figuras 2 y 3. Corte axial de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).

panalización, con sutiles zonas de vidrio deslustrado, periférico, subpleural, de predominio en los lóbulos inferiores, la llingula y el lóbulo superior izquierdo.

■ Fibrobroncoscopia

Se realiza una fibrobroncoscopia, siendo normal la exploración y con los siguientes resultados en el lavado broncoalveolar: 18% linfocitos, 33% macrófagos, 5% eosinófilos y 44% neutrófilos.

■ Prueba de la marcha de 6 minutos

En esta prueba física el paciente recorrió 296 metros, partiendo de una saturación basal medida por pulsioximetría del 97% y finalizando con una saturación del 90%.

DIAGNÓSTICO

Ante la exclusión de otras causas y los hallazgos de las pruebas complementarias realizadas, se diagnostica al paciente de fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento con pirfenidona, inicialmente con dosis de un comprimido en cada comida, escalonando el tratamiento hasta alcanzar la dosis plena de 2.403 mg/día, teniendo que suspender el fármaco a los 8 meses por intolerancia gastrointestinal.

En enero de 2017 el paciente inicia tratamiento con una dosis de nintedanib de 150 mg/12 h con regular tolerancia inicial por diarrea, que se controla hasta la actualidad tras el ajuste de dosis a 100 mg/12 h.

El paciente, desde el punto de vista respiratorio, permanece estable y con buena tolerancia al tratamiento con nintedanib durante 2 años.

En diciembre de 2018, durante la realización de un ecocardiograma rutinario para despistaje de hipertensión pulmonar, se detecta taquicardia auricular con respuesta ventricular rápida, encontrándose el paciente asintomático. Se realiza entonces un electrocardiograma, donde se detecta fibrilo-*flutter* a 150 lpm, por lo que se inicia tratamiento con bisoprolol, y debido a que se trata de un paciente con alto riesgo de trombosis ($CHA_2DS_2-VASc = 4$), se presenta en sesión clínica para comenzar tratamiento con anticoagulación oral. Finalmente, el paciente inicia tratamiento con acenocumarol.

Dado que el paciente se encuentra en tratamiento con nintedanib, sin posibilidad de cambio a pirfenidona por intolerancia previa gastrointestinal, se decide sustituir el tratamiento con acenocumarol por un anticoagulante oral de acción directa (ACOD), por el riesgo más bajo de sangrado que muestran los nuevos anticoagulantes.

Tras 6 meses de tratamiento con nintedanib y un ACOD (dabigatrán), no se ha detectado ningún evento hemorrágico en este tiempo ni nuevos efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

DISCUSIÓN

La FPI es una enfermedad fibrosante progresiva, de causa desconocida, limitada al pulmón, con una historia natural heterogénea y con una supervivencia que varía entre los 2-5 años. Esta enfermedad se

caracteriza por un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) radiológico y/o anatomopatológico, siendo importante que el diagnóstico se realice por un grupo multidisciplinar, con la colaboración de radiólogos y anatomopatólogos expertos que puedan identificar correctamente el patrón de NIU¹.

En el año 2015 se actualizaron las recomendaciones en el tratamiento de la FPI, lo cual supuso uno de los mayores hitos en esta enfermedad, puesto que por primera vez se estableció como recomendación terapéutica con un nivel de evidencia A el uso de dos fármacos: nintedanib y pirfenidona².

Nintedanib es un inhibidor triple de los receptores de la tirosina quinasa, con actividad antifactor de crecimiento derivado de las plaquetas, antifactor de crecimiento de los fibroblastos y antifactor de crecimiento vascular endotelial, relacionados con los mecanismos patógenos de la FPI. En el ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, INPULSIS, que valora la eficacia y seguridad de nintedanib frente a placebo a las 52 semanas^{3,4}, se objetivó que este fármaco producía un enlentecimiento del deterioro de la FVC, disminuía la frecuencia de las exacerbaciones, mejoraba la calidad de vida y tenía una tendencia a disminuir la mortalidad⁵.

La inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular, así como el efecto de antiagregación plaquetaria, puede estar asociada con un aumento del riesgo de hemorragia. En los ensayos clínicos INPULSIS, realizados con nintedanib, la frecuencia de pacientes que experimentaron efectos adversos hemorrágicos fue ligeramente superior en el grupo tratado con nintedanib (10,3%) que en el que recibió placebo (7,8%). La epistaxis no grave fue el episodio hemorrágico más frecuente. Los episodios

hemorrágicos graves se produjeron con frecuencias bajas y similares en ambos grupos (placebo: 1,4%; nintedanib: 1,3%)⁶.

En la serie inglesa de Toellner y cols., donde se analizaron la eficacia y tolerabilidad de nintedanib en 187 pacientes, con FPI, se registraron del total de los efectos secundarios, un 2% (n = 16) de sangrados (hematemesis, epistaxis, hemoptisis), entre los cuales dos pacientes seguían tratamiento concomitante con anticoagulantes orales o doble antiagregación. La mayoría de los eventos de sangrado fueron leves, sin necesidad de modificar la dosis o suspender el tratamiento en un 50% (n = 8) de los casos y se discontinuó transitoriamente el tratamiento en un 38% (n = 6) de ellos⁷.

En un estudio de práctica clínica real con nintedanib, donde se incluyeron 60 pacientes con FPI, con un seguimiento de 11 meses, se observó que el 41% de esos pacientes presentaba comorbilidad cardiovascular⁸. En cuanto a la medicación concomitante de inicio, un 28,1% estaba en monoterapia con ácido acetilsalicílico, un 10,9% con anticoagulantes y un 4,7% con ambos tratamientos (ácido acetilsalicílico y anticoagulación oral). No se detectaron eventos tromboembólicos ni un aumento de sangrado⁹.

Lo mismo se detectó en el registro EMPIRE, con más de 2.000 pacientes incluidos con FPI, donde la incidencia de sangrado en pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante fue también baja¹⁰.

En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios no estaría contraindicado el uso concomitante de nintedanib. En los pacientes en los que el uso de pirfenidona no sea posible (por intolerancia, efectos secundarios o contraindicación) sería adecuado el tratamiento concomitante con nintedanib.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE Jr, Travis WD. American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: advances in knowledge since 2002. *Radiographics*. 2015;35(7):1849-71.
2. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, García CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:201.e3-19.
3. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöpe I, Stowasser S, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):178-85.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown K, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
5. Richeldi L, Cottin V, Du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2016;113:74-9.
6. Ficha técnica OFEV®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979004/FT_114979004.html
7. Toellner H, Hughes G, Beswick W, Crooks MG, Donaldson C, Forrest I, et al. Early clinical experiences with nintedanib in three UK tertiary interstitial lung disease centres. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):41.
8. Brunnemer E, Ehlers-Tenenbaum S, Heussel CP, Warth A, Herth F, Kreuter M. Real life experience with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl 60).
9. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, et al. Real-World experience with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2018;95(5):301-9.
10. Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, Kus J, Hájková M, Müller V, et al. Anticoagulant use and bleeding risk in Central European patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) treated with antifibrotic therapy: real-world data from EMPIRE. *Drug Saf*. 2020;43(10):971-80.

NINTEDANIB EN UN PACIENTE CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA Y ANTICOAGULACIÓN ORAL

DRA. EVA BALCELLS

Servicio de Neumología
Hospital del Mar. Barcelona

ESCENARIO CLÍNICO

Paciente varón de 66 años. Es exfumador desde hace 12 años, con un consumo de 25 paquetes-año, sin alergias medicamentosas conocidas. Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

Como **antecedentes patológicos** destacan: tuberculosis a los 20 años, diabetes mellitus en tratamiento con metformina e hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con L-tiroxina.

Fue remitido en abril de 2016 al dispensario monográfico de Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) del Hospital del Mar (Barcelona) por el neumólogo de zona para el estudio de una EPI.

El paciente presentaba disnea ante moderados o grandes esfuerzos de un año de evolución, sin otros síntomas.

No refería **antecedentes familiares** de EPI; no tenía antecedentes laborales de interés (era taxista de profesión) ni tampoco precedentes de exposición laboral o doméstica a polvo orgánico o inorgánico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la **exploración física** destacaban: acropaquia, crepitantes tipo velcro en las bases pulmonares y una saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO₂) basal del 95%; no había signos sugestivos de enfermedad sistémica.

El paciente aportaba una radiografía simple de tórax en la que se observaba un patrón intersticial bilateral reticular de predominio derecho con pérdida de volumen.

Se solicitaron las exploraciones complementarias que se enumeran a continuación para completar el estudio.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

■ Pruebas funcionales respiratorias

- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV₁/FVC): 71%.
- FEV₁: 49% del valor de referencia.
- FVC: 55% del valor de referencia.
- Capacidad pulmonar total (TLC): 67% del valor de referencia.
- Capacidad de transferencia de monóxido de carbono: difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLco) 26% del valor de referencia, y coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (Kco) 49% del valor de referencia.
- Gasometría arterial basal: la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) era 74 mm Hg y la presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) de 37 mm Hg.

■ Prueba de la marcha de 6 minutos

Distancia recorrida de 500 metros; SpO₂ mínima 76%; SpO₂ media 82%; desaturación -22%.

■ Tomografía computarizada de alta resolución de tórax

En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax se aprecian granulomas calcificados en el lóbulo superior derecho, lesión cicatricial

apical izquierda con calcificación asociada y calcificación pleural posterior izquierda; afectación intersticial de claro predominio derecho en forma de engrosamientos septales irregulares, distorsión arquitectural, bronquiectasias de tracción, panalización y vidrio deslustrado (escasos); sin gradiente craneocaudal (**Figura 1**).

■ Analítica

El hemograma, el perfil renal y hepático y la coagulación eran normales; la autoinmunidad negativa y la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) también era normal.

■ Fibrobroncoscopia

El paciente no presentaba lesiones endobronquiales; el recuento celular diferencial del lavado broncoalveolar mostraba los siguientes resultados: 78% de macrófagos, 12% de neutrófilos, 6% de linfocitos y 4% de eosinófilos; microbiología (micobacterias) y la citología del lavado broncoalveolar y del aspirado bronquial fueron negativas.

■ Ecocardiograma

Los resultados del ecocardiograma estaban dentro de la normalidad.

■ Electrocardiograma

El ritmo sinusal presentaba una frecuencia cardíaca de 78 lpm; sin alteraciones de la repolarización.

■ Biopsia pulmonar quirúrgica

Se consensuó en sesión multidisciplinar de EPI la realización de una biopsia pulmonar quirúrgica por videotoracoscopia (lóbulo superior derecho y lóbulo inferior derecho), que se llevó a cabo en noviembre de 2016. Ingresó a los 15 días debido a una insuficiencia respiratoria hipoxémica con el diagnóstico de neumonía intrahospitalaria y tromboembolismo pulmonar de riesgo estándar (arteria subsegmentaria de llingula y del lóbulo superior derecho).

Se inició protocolo de anticoagulación con enoxaparina y posteriormente con acenocumarol, que siguió durante 3 meses. Se pautó oxigenoterapia domiciliaria al alta.

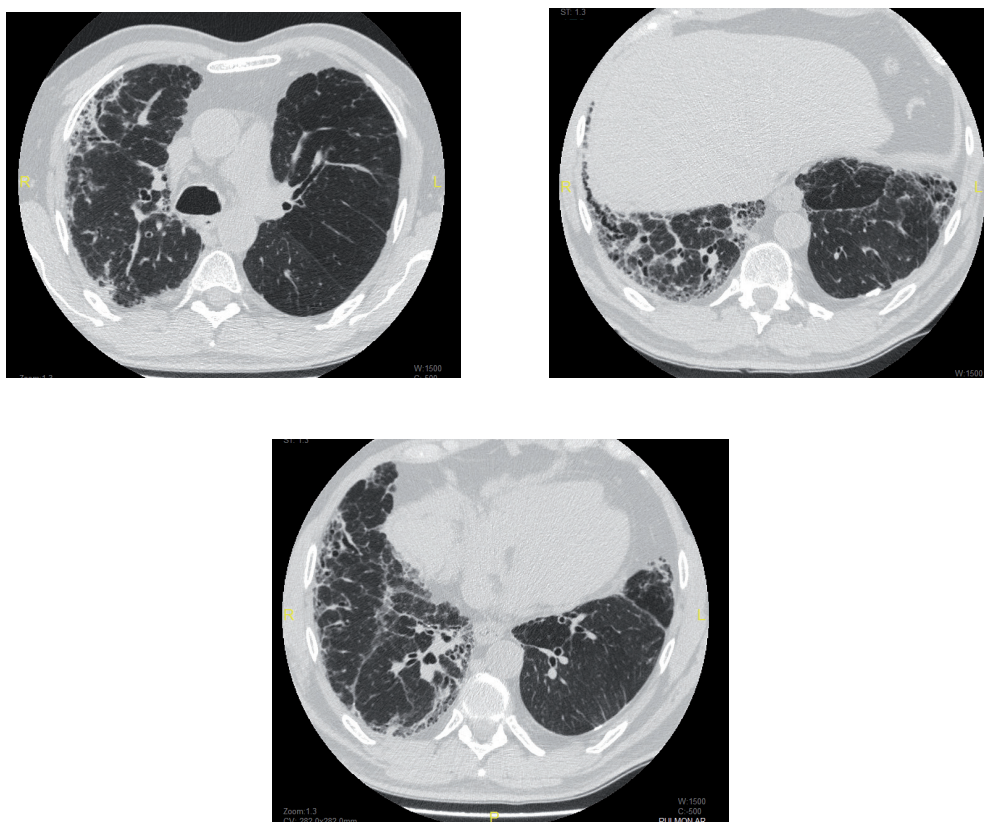


Figura 1. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax en el momento del diagnóstico muestra una enfermedad pulmonar intersticial de claro predominio derecho en forma de engrosamientos septales irregulares, distorsión arquitectural, bronquiectasias de tracción, panalización y vidrio deslustrado (escasos); sin gradiente craneocaudal.

DIAGNÓSTICO

- El estudio anatomopatológico fue compatible con un patrón de neumonía intersticial usual (NIU).
- Tras correlación clínica, radiológica e histológica, el paciente fue diagnosticado de fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

TRATAMIENTO

Se inició tratamiento con pirfenidona en diciembre de 2016 y de forma concomitante se remitió para la valoración de trasplante pulmonar a la unidad específica.

En la valoración pretrasplante se realizó una coronariografía, que detectó enfermedad coronaria de dos vasos, por la que precisó la colocación de dos *stents* farmacológicos directos (julio de 2017). Se indicó doble antiagregación (clopidogrel durante un año y aspirina durante un mes) y anticoagulación con rivaroxabán por antecedente de fibrilación auricular paroxística. Finalmente, el paciente fue rechazado para trasplante pulmonar.

En agosto de 2017 presentó epigastralgia que mejoraba con la ingesta de alimento, y náuseas matutinas con alteración del perfil hepático (elevación de la fosfatasa alcalina y la gamma-glutamil transferasa), por ello se decidió retirar pirfenidona, con normalización del perfil hepático. Fue valorado por el Servicio del Aparato Digestivo y la ecografía abdominal mostró esteatosis hepática, por lo que se recomendó no reiniciar pirfenidona.

En la valoración por el Servicio de Cardiología se retiró el tratamiento antiagregante (clopidogrel) tras completarlo durante un año y, debido al antecedente de fibrilación auricular paroxística, se mantuvo rivaroxabán como anticoagulante. El ecocardiograma de control demostró una función ventricular izquierda conservada, insuficiencia mitral moderada y la aurícula izquierda en el límite de la dilatación.

En febrero de 2018 se decidió iniciar tratamiento con nintedanib (100 mg/12 h) previa información al paciente sobre la relación beneficio/riesgo, con control estricto del perfil hepático.

MANEJO Y EVOLUCIÓN

Durante el tratamiento con nintedanib el paciente presentó anorexia con pérdida de peso y requirió valoración por parte del nutricionista. También presentó diarrea intermitente (no más de 3-4 deposiciones al día), que se controló con loperamida y dieta. Tras 14 meses de tratamiento con nintedanib, el paciente no presentó complicaciones hemorrágicas ni alteración del perfil hepático.

Desde el punto de vista respiratorio se ha mantenido estable, en cuanto a síntomas y función pulmonar. En la última visita de control el paciente presentaba disnea a moderados esfuerzos, actualmente sale del domicilio a diario, con buen cumplimiento de la oxigenoterapia y del tratamiento con nintedanib. No ha requerido ingresos por causa respiratoria ni cardiológica.

CONCLUSIONES

- Nintedanib es un fármaco antifibrótico cuyo mecanismo de acción es inhibir las tirosinas quinasas, y ejerce su acción sobre los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con FPI, y, por este motivo, a menudo, requieren tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario.
- Los ensayos INPULSIS^{1,2} reportaron un 10,3% de hemorragias en el grupo de pacientes tratados con nintedanib (frente al 7,8% en el grupo placebo), siendo las epistaxis las más frecuentes; en el 1,3% fueron graves (similar al grupo placebo, 1,4%)³. En estos ensayos clínicos, tanto la anticoagulación a dosis plenas como las dosis altas de antiagregantes plaquetarios eran criterios de exclusión.
- Los estudios postautorización y de práctica clínica real han aportado información sobre la seguridad de nintedanib en un espectro clínico más amplio de pacientes⁴. Concretamente, en un estudio postautorización con más de 6.000 pacientes incluidos, con y sin tratamiento anticoagulante, y en un período de un año, se presentaron complicaciones hemorrágicas en menos del 5% de los pacientes, siendo graves menos del 1%⁵.

- En un estudio reciente de práctica clínica real, con un total de 64 pacientes tratados con nintedanib (el 10,9% en tratamiento con anticoagulantes orales), y con una media de seguimiento de 11 meses, solo se reportó un caso de complicación hemorrágica en un paciente que recibía aspirina de forma concomitante⁶.
- Recientemente se han publicado las recomendaciones de un equipo multidisciplinar de expertos en Neumología, Oncología, Gastroenterología y Cardiología para el manejo de los pacientes con FPI y tratamiento con nintedanib con diferentes comorbilidades. En esta revisión, los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACO) serían los anticoagulantes recomendados en pacientes con FPI tratados con nintedanib y con fibrilación auricular que requieran anticoagulación ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$)⁵.

PUNTOS A DESTACAR

- En la decisión de inicio de tratamiento farmacológico en pacientes con FPI es importante tener en cuenta los antecedentes de ECV, la presencia de factores de riesgo para la ECV y la toma de tratamiento anticoagulante.
- En los pacientes con FPI en los que se plantee tratamiento concomitante con nintedanib y anticoagulación porque no hay otra alternativa terapéutica, es importante valorar de forma cuidadosa, y conjuntamente con el resto de especialistas implicados, la indicación de anticoagulación, el beneficio/riesgo de este tratamiento y el anticoagulante más adecuado de forma individualizada.
- En los pacientes con FPI en los que se pauten de forma concomitante nintedanib y anticoagulación es recomendable un control estricto del paciente para detectar y prevenir potenciales complicaciones hemorrágicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;370(22):2071-82.
2. Rodríguez-Portal JA. Efficacy and Safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drugs R D*. 2018;18:19-25.
3. Ficha técnica OFEV®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979004/FT_114979004.html
4. Rivera-Ortega P, Hayton C, Blaikley J, Leonard C, Chaudhuri N. Nintedanib in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical trial evidence and real-world experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1-13.
5. Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, Chaudhuri N, Cornelissen R, Kreuter M, et al. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: practical management recommendations for potential adverse events. *Respiration*. 2018;1:1-12.
6. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, et al. Real-world experience with nintedanib in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2018;95(5):301-9.

