

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Uso de antifibróticos en Fibrosis Pulmonar Progresiva. Descripción de una serie de casos.

AUTOR: González Pérez, Kamila

TUTOR: García Sevilla, Raquel

COTUTOR: Gayá García-Manso, Ignacio

Departamento y Área: Medicina Clínica UMH - HGU Dr. Balmis

Curso académico 2023 - 2024

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	6
HIPÓTESIS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	12
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	15
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17
ANEXO 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	20

RESUMEN

La fibrosis pulmonar progresiva (FPP) constituye un fenotipo que pueden desarrollar pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) como parte de la evolución de su enfermedad, los cuales se enfrentan a una evolución imprevisible, con un pronóstico generalmente infausto. Se han descrito muchas patologías cuyo desenlace es la tendencia a la producción de fibrosis, desde las relacionadas con diversos agentes causales, así como las enfermedades autoinmunes sistémicas y casos donde se desconoce la causa, siendo la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la principal representante y como ésta desarrollan igualmente un deterioro de la función respiratoria de forma progresiva. Investigaciones actuales han concluido que aunque el desencadenante inicial difiera, todas las FPP comparten el mecanismo patogénico que lleva en último lugar al declive de la función pulmonar.

En los últimos años se ha producido un importante avance en el tratamiento antifibrótico, basados en la evidencia científica, en principio destinados a la FPI y en la actualidad se encuentran aprobados para el otro subgrupo no FPI, lo que ha supuesto un giro en la perspectiva sobre la enfermedad. El presente trabajo describe precisamente las características de un grupo de pacientes con FPP no FPI tratados con fármacos antifibróticos.

Palabras clave:

Fibrosis pulmonar progresiva, enfermedad pulmonar intersticial difusa, fibrosis pulmonar idiopática, tratamiento antifibrótico.

ABSTRACT

Progressive pulmonary fibrosis is a phenotype that patients with ILD can develop as part of the evolution of their disease. Which face an unpredictable evolution, with a generally disastrous prognosis. Many pathologies have been described whose outcome is the tendency to produce fibrosis, from those related to various causal agents, as well as systemic autoimmune diseases and cases where the cause is unknown, with idiopathic pulmonary fibrosis being the main representative and how it is develops a progressive deterioration of respiratory function. Current research has concluded that although the initial trigger differs, all PPFs share the pathogenic mechanism that ultimately leads to lung decline.

In recent years there has been an important advance in antifibrotic treatment, based on scientific evidence, initially intended for IPF and currently approved for the other non-IPF subgroup, which has meant a change in perspective about the disease. The present work precisely describes the characteristics of a group of patients with non-IPF PPF treated with antifibrotic drugs.

Keywords:

Progressive pulmonary fibrosis, diffuse interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) representan un grupo diverso a la par que amplio de patologías que comparten ciertos aspectos clínicos, radiológicos, alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias y una repercusión anatomopatológica similar.⁽¹⁾ A pesar de la variabilidad de patologías que integran este grupo existe una tendencia a la producción de fibrosis pulmonar que trae como consecuencia una disminución de la función pulmonar que condiciona no sólo la calidad de vida sino la mortalidad de estos pacientes.^(2,3) La patología prototípica es la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), pero las EPID también pueden estar relacionadas con agentes desencadenantes como la neumoconiosis, exposición a drogas ilícitas o radiaciones y enfermedades autoinmunes sistémicas como la Artritis Reumatoide (AR), Esclerosis Sistémica (ES) y Síndrome de Sjögren.⁽¹⁾ Se calcula que entre el 18%-32% de este subgrupo de pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar secundaria, pueden desarrollar una fibrosis pulmonar progresiva (FPP), también denominado fenotipo fibrosante progresivo que suele tener un pronóstico sombrío.⁽⁴⁾ Las nuevas guías, publicadas en el año 2022 que han reunido a la Sociedad Americana de Tórax (ATS); la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS), la Sociedad Japonesa de Respiratorio (JRS) y de Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) definen la FPP por tres criterios: empeoramiento de los síntomas respiratorios y empeoramiento funcional y/o evidencia de progresión radiológica durante el último año. Se deben cumplir al menos 2 criterios de los tres, descartándose enfermedades alternativas que justifiquen esta progresión.⁽⁵⁾ El arsenal

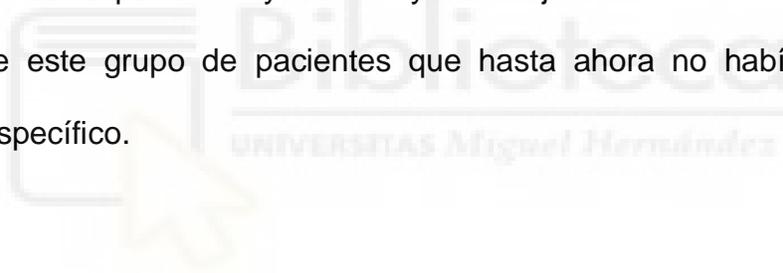
terapéutico de la FPP ha sido limitado a corticoesteroides y terapias inmunosupresoras, pero desde la aparición de las guías ATS/ERS/JRS/ALAT del 2022 se ha recomendado el uso de nintedanib como antifibrótico en estas entidades. ⁽⁶⁾ Esta recomendación está basada en la evidencia obtenida de ensayos clínicos, así lo corrobora el INBUILD ensayo clínico publicado en 2019, aleatorizado, realizado en 15 países, con una muestra de 663 pacientes, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes recibieron nintedanib a una dosis de 150 mg dos veces al día o placebo durante 52 semanas, como resultado se obtuvo una respuesta significativa en el grupo que recibió el fármaco, con una disminución en la caída media anual de la capacidad vital forzada (FVC).⁽⁷⁾ Otro de estudio, con similares características que el anterior, titulado SENSICIS, con un total de 576 pacientes con EPID fibrosante asociada a esclerosis sistémica, recibieron nintedanib o placebo, durante 52 semanas, igualmente el resultado obtenido fue en relación a la tasa anual de disminución de la CVF, siendo menor con nintedanib que con placebo.⁽⁸⁾

Otro de los fármacos antifibróticos es la pirfenidona, cuyo mecanismo de acción radica en la inhibición de la proliferación de los fibroblastos y de la síntesis de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis.⁽⁹⁾ Se estudió su uso en pacientes con FPP no FPI, en un ensayo clínico denominado RELIEF, publicado en mayo de 2021, en fase 2b, paralelo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en 17 centros alemanes, se asignaron 64 pacientes a pirfenidona y 63 a placebo, pese a que el estudio finalizó precozmente como consecuencia de un análisis realizado en el transcurso de este que arrojó futilidad

debido a un reclutamiento lento, los datos sugieren que los pacientes con esta patología pulmonar adicional pirfenidona podría atenuar la progresión de la enfermedad medida por la disminución de la FVC.⁽¹⁰⁾

Este trabajo de fin de grado pretende contribuir al conocimiento sobre el uso de antifibróticos en una serie de pacientes con FPP. Hasta la fecha existen escasas comunicaciones del uso de esta terapia farmacológica en esta población.

El Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante es uno de los primeros en tratar la FPP con este tipo de fármacos aceptados internacionalmente y este trabajo revisa su experiencia y contribuye a mejorar la calidad de vida y el pronóstico de este grupo de pacientes que hasta ahora no habían tenido un tratamiento específico.



OBJETIVOS

GENERAL

- Describir una serie de pacientes con FPP no idiopáticas con tratamiento antifibrótico en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

ESPECÍFICO

- Describir los efectos adversos asociados al uso de antifibróticos.



HIPÓTESIS

- El tratamiento con fármacos antifibróticos es seguro y puede resultar útil en el tratamiento de pacientes con FPP no idiopática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal, retrospectivo que incluyó 52 pacientes con Fibrosis Pulmonar Progresiva no Idiopática (FPP), tratados con antifibróticos, con un TC pulmonar de alta resolución y pruebas funcionales respiratorias completas entre los años 2020-2023 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Se accedió a las historias clínicas de los pacientes, a través de Orion Clinic versión 11® (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica, Comunidad Valenciana, España) y Abucasis versión 0.06.01® (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica, Comunitat Valenciana, España) para la recolección de datos clínicos, epidemiológicos, radiológicos y funcionales. Las variables seleccionadas incluyeron sexo, edad, diagnóstico de FPP, fecha de diagnóstico de FPP, tabaquismo: extabaquismo, tabaquismo activo (años/paquete), no tabaquismo; FVC ml; FVC %; capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO); tratamiento con antifibróticos, tiempo en meses de este tratamiento; efectos adversos de antifibróticos; exitus, fecha del exitus.

Los criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de Fibrosis Pulmonar Progresiva no FPI que reciben tratamiento antifibrótico con pruebas funcionales respiratorias y TC pulmonar de alta resolución.

Criterios de exclusión: pacientes con Fibrosis Pulmonar Progresiva secundaria a Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Recogida de variables: Se creó una base de datos en Excel 2019 en la que se recopilaban los datos de los pacientes mediante la revisión de historias clínicas.

Esta recogida de datos se inició en agosto de 2023 por parte del Servicio de

Neumología del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante sin referencia a datos identificativos de los pacientes.

Análisis de datos: Se empleó el sistema SPSS Statistics® versión 25 (IBM, Armonk, NY, USA).). Se trata de un estudio descriptivo en el que las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar al presentar una distribución normal. Las variables cualitativas se expresaron como n y porcentaje.



RESULTADOS

Este estudio incluyó a 52 pacientes con FPP no FPI que recibieron tratamiento antifibrótico, 46 con nintedanib (88,5%) y 6 con pirfenidona (11,5%). Se objetivó un predominio de sexo femenino, con 30 mujeres (57,7%) y 22 hombres (42,3%). La media de edad al diagnóstico fue de 62,8 (\pm 13,8) años, con un rango de edad comprendido entre 38 y 89 años. La media de edad al inicio de tratamiento fue de 65,8 (\pm 14,1) años, con un rango de edad entre 39 y 89 años. En cuanto al hábito tabáquico la mitad de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo, de estos 4 (7,7%) eran fumadores activos y 22 (42,3 %) exfumadores siendo la media de años/paquete de 13,9 (\pm 17,8).

Las patologías asociadas con este patrón evolutivo incluyeron 20 (38,5%) EPID asociada a enfermedades del tejido conectivo, de estas 7 eran Artritis Reumatoide (AR), 5 Dermatomiositis, 4 Esclerosis Sistémica (ES), 2 EPID ANCA +, 1 Sjögren, y 1 artritis psoriásica. Las siguientes causas más frecuentes fueron la Neumonía intersticial no específica idiopática (NINE) 6 (11,5%), la Sarcoidosis 5 (9,6%), 5 (9,6%) Neumonitis por Hipersensibilidad (NH), Neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF) 4 (7,7%), la Silicosis 3 (5,8%), asociadas al tabaco 2 (3,8%) de estas 1 Neumonía Intersticial Descamativa (NID) y 1 Fibrosis pulmonar intersticial relacionada con el tabaco (SRIF), 1 (1,9) secundarias a Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y las inclasificables representaron 6 (11,5%). (ver Figura 1)

En relación con las pruebas funcionales respiratorias al diagnóstico, los pacientes presentaban una media de 2250,8 mL (\pm 773,2 mL) de FVC, siendo la media de porcentaje del 72,7% (\pm 15,5%) y la media de difusión pulmonar (DLCO) de 47,4% (\pm 14,7%). (ver tabla 1)

El tiempo medio de seguimiento con tratamiento fue de 13,3 (\pm 9,3) meses, con un rango entre 1 y 38 meses. Durante el tiempo de seguimiento, ninguno de los 6 pacientes que recibió tratamiento antifibrótico con pirfenidona presentó efectos adversos. De los 46 pacientes que recibieron nintedanib, 28 (60,9%) presentaron algún efecto adverso. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea, en 21 pacientes (45,7%), seguido de pérdida de peso de al menos un 10% en 8 pacientes (17,4%) y hepatotoxicidad en 6 pacientes (13%). Por la presencia de esos efectos adversos, 15 pacientes (28,8%) precisaron suspender definitivamente el fármaco, mientras que 11 pacientes (23,9%) pudieron continuarlo con reducción de dosis de nintedanib a 100 mg cada 12 horas. Durante el seguimiento con tratamiento antifibrótico fallecieron 10 pacientes (19,2%). (ver Figura 2)

FIGURA 1. Distribución de pacientes por diagnóstico

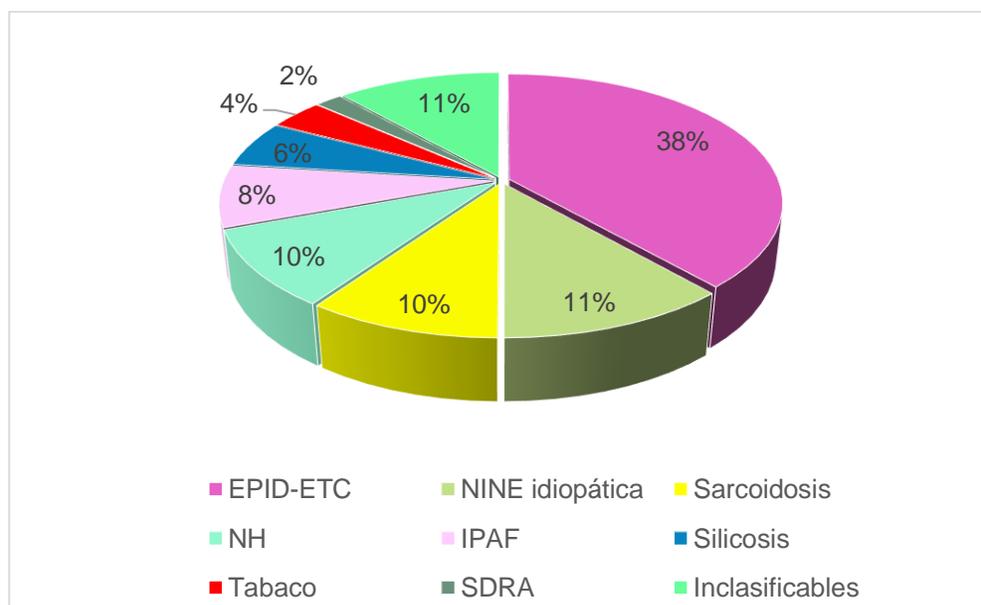


Figura 2. Efectos adversos

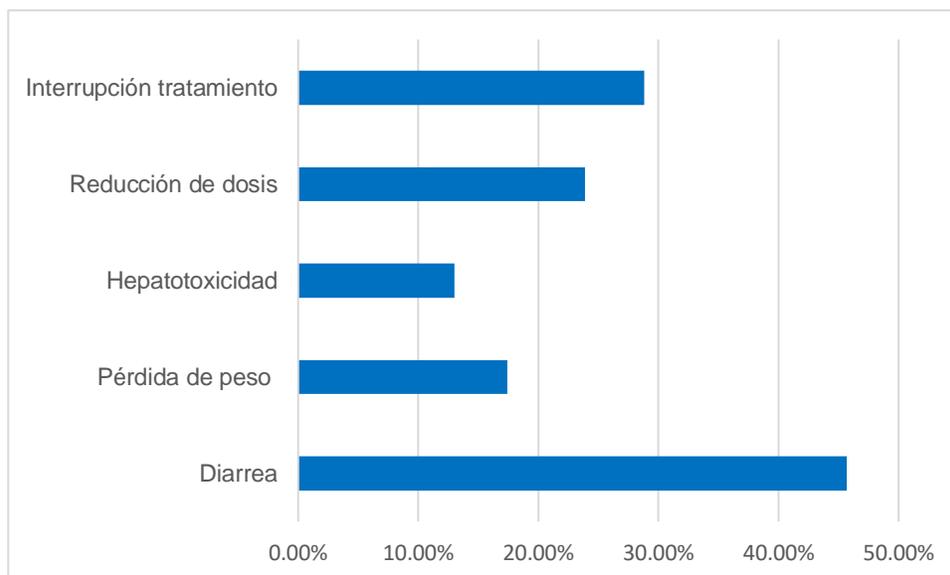


Tabla 1. Descripción de pacientes con FPP no FPI

Pacientes con FPP no FPI en tratamiento antifibrótico		52
Edad		62,8 (± 13,8)
Sexo	Mujeres	30 (57,7%)
	Hombres	22 (42,3%)
Tabaco	Exfumadores	22 (42,3 %)
	Fumadores activos	4 (7,7%)
FVC (mL)		2250,8 (±773,2)
FVC (%)		72,7 (±15,5)
DLCO (%)		47,4 (±14,7)

Variables cuantitativas expresadas como media y desviación estándar. FVC= Capacidad Vital Forzada. DLCO= capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

DISCUSIÓN

La FPP se caracteriza por presentar deterioro funcional y clínico, que en la mayoría de los casos es progresivo. En la actualidad existen pocas alternativas terapéuticas basadas en la evidencia científica, con la reciente aprobación del nintedanib como tratamiento antifibrótico, por tanto no hay mucha experiencia al respecto. Por consiguiente el objetivo del presente estudio fue describir las características de una serie de pacientes con FPP en tratamiento antifibrótico.

De los 52 pacientes incluidos hubo un predominio ligeramente mayor de mujeres que de hombres. Habitualmente las series de pacientes con fibrosis pulmonar presentan un predominio de hombres debido a que en estos es más frecuente la FPI⁽¹⁾, sin embargo en nuestra serie de FPP, la patología asociada con mayor frecuencia fue la EPID asociada a ETC, cuya prevalencia es mayor en el sexo femenino.

La edad media al diagnóstico puso de manifiesto que los pacientes incluidos en este estudio presentaban un rango de edad variable, con personas jóvenes, en contraste con otras enfermedades intersticiales pulmonares como la FPI, patología modelo en este subgrupo de entidades con tendencia a la producción de fibrosis, cuya edad de presentación tiene lugar en edades más avanzadas ya que suele diagnosticarse en adultos mayores con edades superiores a los 60 años. En nuestro estudio, un gran número de pacientes presentaban enfermedades autoinmunes sistémicas, como la AR y la ES, y otras como la sarcoidosis o la neumonitis por hipersensibilidad, cuyos diagnósticos suelen realizarse en edades más tempranas. ^(1,3)

La mitad de los pacientes del estudio habían estado en íntimo contacto con el tabaco, la mayoría eran exfumadores, factor de riesgo conocido, estudiado y relacionado con múltiples patologías, siendo un factor de riesgo conocido para la aparición de EPID. ⁽¹³⁾

Los 52 pacientes del estudio presentaban FPP relacionado con diversas patologías, la mayor parte de estos presentó ETC, de estas la AR, ES y la dermatomiositis fueron las de mayor representación, mientras que en la frecuencia de las otras causas destacó la sarcoidosis, NH y la NINE idiopática. Estos hallazgos son congruentes con los pacientes incluidos en el ensayo clínico INBUILD, ya que la distribución de pacientes se comportó de forma semejante que en nuestro estudio. De los 663 pacientes del ensayo INBUILD, siendo los diagnósticos más frecuentes la neumonitis por hipersensibilidad (26%), y las EPID asociadas a ETC (26%), y dentro de éstas principalmente AR y esclerosis sistémicas. Tanto en nuestro estudio como en el ensayo clínico INBUILD, un subgrupo de pacientes permaneció sin clasificación pese a los esfuerzos diagnósticos realizados, suponiendo un 11,6% y un 16%. ⁽³⁾

Las pruebas funcionales respiratorias al diagnóstico evidenciaron diferentes niveles de afectación, con un patrón restrictivo leve y un descenso moderado de la DLCO. Estos parámetros formaron parte de los criterios de inclusión del estudio INBUILD, en el cual los pacientes debían cumplir criterios de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial en los últimos 2 años, a pesar del tratamiento, y tenían una FVC de al menos el 45% del valor previsto y una DLCO entre 30 % y no mayor del 80 % del valor previsto. ⁽³⁾

Los efectos adversos se han presentado en los pacientes que se encontraban en tratamiento con nintedanib, siendo el comportamiento semejante al observado en el citado estudio, además del apreciado en el ensayo clínico SENSICIS, en el cual se estudió el mismo fármaco pero enfocado en la FPP asociado a la esclerosis sistémica.^(3,7) La diarrea fue la reacción adversa más común y junto a la hepatotoxicidad, conformaron las situaciones que llevaron a suspender el tratamiento en algunos pacientes, situación equiparable al primer estudio nombrado, pues por estos motivos 65 pacientes (19,6%) no siguieron dicha terapia antifibrótica. En cambio, en nuestra serie, los que necesitaron reducir la dosis fue producto, en su mayoría a estas situaciones secundarias, así como debido a la pérdida de peso en al menos un 10%, de forma concordante a los que lo necesitaron en el ensayo, encontrándose en esta situación 110 pacientes (33,1%).

En nuestro estudio en práctica clínica real, algunos pacientes recibieron tratamiento con pirfenidona, fármaco antifibrótico con indicación para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, pero que no ha demostrado eficacia en FPP. No obstante, ante pacientes que presentan alguna contraindicación para el uso de nintedanib, se ha utilizado en la literatura. En nuestro caso, estos 6 pacientes no presentaron reacciones adversas, aunque estos representaron un número mucho menor en comparación con los que recibieron nintedanib. No obstante, la experiencia obtenida en ensayos clínicos (RELIEF) y la farmacovigilancia poscomercialización han concluido que los principales efectos adversos, en orden de frecuencia son trastornos gastrointestinales como náuseas

y diarrea, erupción cutánea y reacción por fotosensibilidad. ⁽⁹⁾ Estos efectos los ha confirmado un revisión sistemática de posterior publicación a este ensayo clínico donde se obtuvo que los riesgos de malestar gastrointestinal (RR, 1,83; IC 95%, 1,29-2,60) y fotosensibilidad (RR, 4,88; IC 95%, 1,09-21,83) fueron elevados con este antifibrótico. ⁽¹³⁾

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene la limitación de ser retrospectivo de revisión de historias clínicas, lo que se ha visto influenciado por la calidad de los datos recogidos. También tiene como limitación el ser un estudio unicéntrico, por lo que deben tomarse con cautela las conclusiones que se pueden extraer de él. Finalmente el tamaño muestral es pequeño, lo que limita la extrapolación de resultados.

CONCLUSIONES

- Los pacientes del presente estudio fueron en mayor frecuencia mujeres con una edad media de 62 años y con afectación de las pruebas funcionales al diagnóstico.
- El diagnóstico más frecuente asociados la EPID relaciones con ETC, siendo la AR la principal representante de ese grupo.
- Los efectos adversos fueron frecuentes (principalmente diarrea) y condicionaron reducción de dosis o suspensión en un porcentaje significativo de pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):958-968. doi: 10.1056/NEJMra2005230. PMID: 32877584.
2. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Maher TM, Kolb M. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2019 Sep 19;54(3):1900161. doi: 10.1183/13993003.00161-2019. PMID: 31285305; PMCID: PMC6751387.
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31566307.
4. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, Denton CP, Mounir B, Zouad-Lejour L, Quaresma M, Cottin V. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019 Nov;35(11):2015-2024. doi: 10.1080/03007995.2019.1647040. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31328965.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight

SL, Ghazipura M, Wilson KC. 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 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072; PMCID: PMC9851481

6. Albera C, Verri G, Sciarrone F, Sitia E, Mangiapia M, Solidoro P. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: A Current Perspective. *Biomedicines.* 2021 Sep 16;9(9):1237. doi: 10.3390/biomedicines9091237. PMID: 34572422; PMCID: PMC8465039.
7. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20. PMID: 31112379.
8. Giménez-Candela RM, González-Freire L, Veiga-Villaverde AB, Crespo-Diz C. Efectividad y seguridad de pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev. OFIL-ILAPHAR.* 2022 Jun; 32(2): 189-192. Epub 13-Feb-2023.
9. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, Bonnet R, Grohe C, Held M, Wilkens H, Hammerl P, Koschel D, Blaas S, Wirtz H, Ficker JH, Neumeister W, Schönfeld N, Claussen M, Kneidinger N, Frankenberger M, Hummler S, Kahn N, Tello S, Freise J, Welte T, Neuser P, Günther A; RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021

May;9(5):476-486. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798455.

10. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015 Mar;24(135):1-16. doi: 10.1183/09059180.00008014. PMID: 25726549; PMCID: PMC9487778.
11. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113575.
12. Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2012 Sep 1;21(125):207-17. doi: 10.1183/09059180.00003112. PMID: 22941885; PMCID: PMC9487338.
13. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Knight SL, Raghu G, Wilson KC, Hossain T. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 Jun;19(6):1030-1039. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-342OC. PMID: 35499847.

ANEXO 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
FPP	Fibrosis Pulmonar Progresiva
EPID	Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática
ETC	Enfermedad asociada al tejido conectivo
AR	Artritis Reumatoide
ES	Esclerosis Sistémica
ATS	Sociedad Americana de Tórax
ERS	Sociedad Europea de Respiratorio
JRS	Sociedad Japonesa de Respiratorio
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
FVC	Capacidad Vital Forzada
DLCO	capacidad de difusión del monóxido de carbono
NINE	Neumonía Intersticial no Específica
NH	Neumonitis por Hipersensibilidad
NID	Neumonía Intersticial Descamativa
IPAF	Neumonía intersticial con características autoinmunes
SRIF	Fibrosis pulmonar intersticial relacionada con el tabaco
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2024-025 - Ref. ISABIAL: 2024-0025

DICTAMEN DE ESTUDIO EOm NO Prospectivo

Dr. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud Alicante – Hospital General.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Raquel García Sevilla *para el investigador principal Raquel García Sevilla* del Servicio de Neumología para que se realice el estudio:

TÍTULO	Uso de antifibróticos en Fibrosis Pulmonar Progresiva. Descripción de una serie de casos
PROMOTOR	Raquel García Sevilla
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	NO APLICA
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	2
FECHA DEL PROTOCOLO	23 de enero 2024
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (Versión y fecha)	Aprobada Exención de HIP y CI

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La investigación se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- Se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2024-025 - Ref. ISABIAL: 2024-0025

Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día 24 de abril de 2024 ACTA 2024/04 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ E6 R2)

4º La composición actual del CEIm es la siguiente

- **Presidenta:** Dra. Caridad Tapia Collados, Jefe de Sección de Pediatría en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Vicepresidenta:** Dra. Sofía Lorenzo García. Facultativo Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Secretario:** Dr. Luis Hernández Blasco. Facultativo Especialista en Neumología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Vocales:**

- Dña. Sonia Balboa Esteve, Enfermera en el Servicio de Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. José Antonio Monge Argiles, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. M^a Asunción Quijada Cazorla, Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- D. Alberto Pastor Campos, Licenciado en Veterinaria y Responsable de la oficina evaluadora de Proyectos Universidad Miguel Hernández.
- D. José Miguel Sempere Ortells, Catedrático y Director del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante.
- Dra. Ana Carolina Londoño Ramírez, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2024-025 - Ref. ISABIAL: 2024-0025

- Dr. Eduardo Muñoz de Bustillo, Facultativo Especialista de Nefrología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Adriana Gil Rodrigo, Médica de Urgencias. Especialista en Medicina familiar y comunitaria en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dña. Inés González Sánchez, Enfermera en el Servicio de Urgencias en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Rosa M^a Sánchez Pérez, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Facultativo Especialista en Medicina Interna en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Seira Climent Ballester, Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. Manuel Valdivia Guijarro, Facultativo Especialista en Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- D. Markel Calafat Pereda, Licenciado en derecho y experto con conocimientos suficientes del Reglamento (UE) 2016/679.
- Dr. Luis Miguel Hernández Mateo, Jefe de Sección Servicio Hematología y Hemoterapia del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General y miembro del Comité de Bioética Asistencial.
- Dra. Carmen Morote Castellanos, Farmacéutica. Farmacia de Atención Primaria. Departamento de Salud de Alicante – Hospital General.

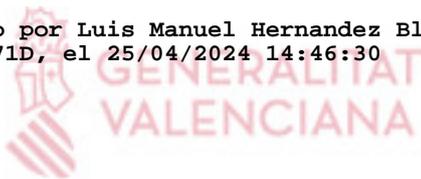
- Miembro Lego:

- D. José Diego Espadas Ruiz, Miembro de la Asociación AFA (Asociación de Alzheimer de Alicante) Alicante.

Además, se recuerda que se deberá actualizar la información de seguimiento en dicha plataforma y enviar las notificaciones e informes correspondientes al CEIm.

Lo que firmo en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D, el 25/04/2024 14:46:30





INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 10/05/2024

Nombre del tutor/a	Raquel García Sevilla
Nombre del alumno/a	Kamila González Pérez
Tipo de actividad	3. Implicaciones ético-legales en humanos
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Uso de antifibróticos en fibrosis pulmonar progresiva. Descripción de una serie de casos.
Código/s GIS estancias	
Evaluación de riesgos laborales	No procede
Evaluación ética humanos	Favorable CEIM Hospital General Universitario de Alicante
Código provisional	231205084139
Código de autorización COIR	TFG.GME.RGS.KGP.231205
Caducidad	2 años

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente TFG/TFM carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Uso de antifibróticos en fibrosis pulmonar progresiva. Descripción de una serie de casos.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)" y, si procede, en el formulario online: "Condiciones de prevención de riesgos laborales" o en cualquier otra documentación adicional solicitada por la OIR. Es importante destacar que si la información aportada no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

