

TRATAMIENTO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA LEVE Y MODERADA CON PIRFENIDONA Y NINTEDANIB, Y FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA CON NINTEDANIB

Normativa de Cobertura

Realizada: febrero 2019

Actualizada: setiembre 2026

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA LEVE Y MODERADA CON PIRFENIDONA Y NINTEDANIB, Y FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA CON NINTEDANIB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de las ordenanzas 277/2019 y 963/2026.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
La Cumparsita 1373 pisos 6 y 7
Tel: 2624 4091
C.P. 11.200, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2026): *“Tratamiento de Fibrosis Pulmonar Idiopática Leve y Moderada con Pirfenidona y Nintedanib, y Fibrosis Pulmonar Progresiva con Nintedanib. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	4
Fibrosis Pulmonar Idiopática y Fibrosis Pulmonar Progresiva	4
Diagnóstico y evaluación basal	5
Tratamiento antifibrótico	5
INDICACION CON COBERTURA DEL FNR	7
Criterios de inclusión para FPI	7
Criterios de inclusión para FPP	7
Criterios de exclusión	8
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	8
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS.....	10
Requisitos del trámite de autorización.....	10
Ingreso de la solicitud	10
Historia Clínica	10
Paraclínica necesaria para la autorización.....	11
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	13

INTRODUCCIÓN

Fibrosis Pulmonar Idiopática y Fibrosis Pulmonar Progresiva

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad fibrótica crónica y progresiva del tracto respiratorio inferior que afecta típicamente a adultos mayores de 60 años.

La misma se asocia a un patrón imagenológico y/o histológico característico (pero no exclusivo) conocido como neumonía intersticial usual (NIU).

Se estima que la incidencia varía entre 6 a 9 cada 100.000 habitantes. La historia natural de la FPI es la progresión de la sintomatología. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante 2-3 años. No obstante, la mayoría presentan una lenta progresión con deterioro clínico y funcional que finalmente ocasiona insuficiencia respiratoria crónica. En una minoría de pacientes la enfermedad es de corta duración, con una progresión más rápida (forma acelerada). La enfermedad determina en todos los casos alta morbimortalidad e impacto en la calidad de vida.

La etiología de la FPI no se conoce exactamente, aunque probablemente es debida al efecto de diversos factores ambientales en sujetos con predisposición genética.

La fisiopatología actualmente aceptada se centra en la existencia de microlesión epitelial repetida, reparación aberrante y autosostenida, activación fibroblástica/miofibroblástica, depósito de matriz extracelular y remodelación irreversible del parénquima pulmonar. Este modelo explica el racional de los tratamientos antifibróticos actualmente disponibles.

La Fibrosis Pulmonar Progresiva (FPP) en cambio, no es una enfermedad única, sino un fenotipo clínico evolutivo que pueden adoptar diversas Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) crónicas fibrosantes de causa conocida o desconocida. Su incidencia global varía ampliamente, estimada entre 4 y 18 casos por 100.000 habitantes y su mortalidad y pronóstico son comparables a los de la FPI.

Diagnóstico y evaluación basal

El diagnóstico definitivo de FPI requiere:

- Evidencia de patrón NIU en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR).
- Si la TCAR no muestra un patrón típico de NIU, el diagnóstico definitivo deberá realizarse mediante el hallazgo de este patrón en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar.
- Exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades autoinmunes, toxicidad por fármacos).
- El diagnóstico deberá estar documentado por neumólogo tratante y, siempre que sea posible, avalado por discusión multidisciplinaria clínico-radiológica-patológica, especialmente en patrones radiológicos de NIU probable, o cuando existan discordancias diagnósticas.

El diagnóstico definitivo de FPP requiere:

- Diagnóstico confirmado clínico, radiológico o histológico de una EPID fibrosante crónica.
- Extensión de la fibrosis: Presencia de signos de fibrosis (reticulaciones, bronquiectasias por tracción, imagen en panal) que superen el 10% del volumen pulmonar total evaluado mediante una TCAR de tórax reciente (menor o igual a 6 meses).
- Funcionalismo respiratorio basal: CVF $\geq 45\%$ y DLCO entre el 30% y el 80% del valor teórico predicho.
- Evidencia de progresión de la enfermedad en los últimos 24 meses a pesar del tratamiento estándar utilizado.

Tratamiento antifibrótico

La terapia actual de la FP intenta enlentecer el proceso de fibrosis progresiva y sus síntomas, y reducir las exacerbaciones.

El plan terapéutico incluye: tratamientos antifibróticos; tratamiento de causas agravantes de la enfermedad como reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias, SAOS, hipertensión pulmonar; tratamiento sintomático de tos y

disnea; rehabilitación respiratoria; oxigenoterapia cuando corresponda; trasplante pulmonar en casos seleccionados; y cuidados paliativos en fases avanzadas.

Pirfenidona

Es un agente antifibrótico que inhibe la síntesis de colágeno estimulada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), disminuye el depósito de la matriz extracelular y bloquea la proliferación de fibroblastos in vitro. Disminuye la progresión de la enfermedad, enlenteciendo la caída de la CVF, y diferentes estudios han mostrado aumento del intervalo libre de progresión de la enfermedad con el uso de este fármaco.

Nintedanib

Nintedanib es un antifibrótico que inhibe múltiples tirosina quinasas involucradas en la fibrosis pulmonar, enlenteciendo la progresión de la enfermedad.

En FPI, la evidencia clínica, sustentada principalmente en los estudios INPULSIS, demostró una reducción de la declinación de la capacidad vital forzada (CVF). Asimismo, la evidencia comparativa disponible muestra una eficacia similar entre Nintedanib y Pirfenidona, por lo que ambos se consideran alternativas antifibróticas de primera línea y la elección del tratamiento debe individualizarse según las características del paciente.

En FPP, la evidencia proviene del estudio INBUILD, que demostró una reducción significativa de la declinación de la CVF frente a placebo, respaldando el uso de Nintedanib en esta indicación.

INDICACION CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática leve y moderada con Pirfenidona o Nintedanib. La selección inicial entre ambos fármacos queda a criterio del neumólogo tratante

El FNR cubrirá el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Progresiva con Nintedanib.

Criterios de inclusión para FPI

- Cuadro clínico compatible: disnea de esfuerzo, tos seca persistente, estertores tipo velcro, o hipocratismo digital, evaluado y solicitado por médico neumólogo.
- Edad adulta.
- TACAR y biopsia pulmonar cuando esté indicada, compatibles con patrón de neumonía intersticial usual (NIU).
- Funcional respiratorio con DLCO, que muestre CVF entre 90% y 50% del predicho o DLCO entre 30% y 90% del predicho.
- Grado de afectación anatómica y funcional leve o moderada.

Criterios de inclusión para FPP

- Diagnóstico confirmado: Diagnóstico clínico, radiológico o histológico de una EPID fibrosante crónica (ej. Neumonitis por Hipersensibilidad crónica, EPID asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo como Esclerosis sistémica o Artritis Reumatoide, EPID idiopáticas no clasificables), descartando explícitamente la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) pura.
- Extensión de la fibrosis: Presencia de signos de fibrosis que superen el 10% del volumen pulmonar total evaluado mediante una TCAR de tórax reciente.
- Funcional respiratorio basal:
 - Capacidad Vital Forzada (CVF) $\geq 45\%$ del valor teórico predicho.
 - Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO) entre el 30% y el 80% del valor teórico predicho.
- Criterio de Progresión Documentado: Evidencia de progresión de la enfermedad en los últimos 24 meses (a pesar del tratamiento estándar utilizado según la patología de base, como inmunosupresores o corticoides), definida por al menos uno de los siguientes:
 - Caída relativa de la CVF $\geq 10\%$.

- Caída relativa de la CVF entre $\geq 5\%$ y menos del 10%, combinada con un empeoramiento de los síntomas respiratorios o un aumento de la extensión de la fibrosis en una TCAR secuencial.
- Empeoramiento evidente de los síntomas respiratorios combinado con un aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR.

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida.
- Enfermedades psiquiátricas severas o drogodependencia con evaluación negativa respecto a posibilidades de adherencia al tratamiento.
- Para FPI: pacientes severamente afectados con CVF menor de 50 %.
- Para FPP: pacientes severamente afectados con CVF menor de 45 %.
- Pacientes con grado extenso de enfisema, mayor que el componente fibrótico, o sospecha de enfermedad obstructiva predominante no compatible con FPI o FPP como principal determinante clínico.
- Falta de adherencia significativa a tratamientos previos o imposibilidad de controles periódicos indispensables.
- Para Pirfenidona, insuficiencia renal crónica en diálisis.
- Embarazo.
- Insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) y considerar no inicio si AST/ALT basal >2 veces el límite superior de normalidad sin causa reversible.
- Para Nintedanib, riesgo cardiovascular/hemorrágico mayor: la anticoagulación a dosis plenas requiere evaluación rigurosa y documentada.
- Tabaquismo activo.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- Pacientes con índice VEF1/CVF menor o igual a 0,7.
- Pacientes en lista de trasplante pulmonar. Se podrá considerar continuar antifibrótico durante la espera, coordinando suspensión perioperatoria con el equipo de trasplante.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

A. Pirfenidona

Presentación: pirfenidona comprimidos/cápsulas de 267 mg o formulación equivalente disponible.

1. Días 1 al 7: un comprimido tres veces por día (801 mg/día).
2. Días 8 al 14: dos comprimidos tres veces por día (1 602 mg/día).
3. Días 15 en adelante: tres comprimidos tres veces por día (2403 mg/día).

La administración debe realizarse con alimentos. Se recomienda educación sobre fotosensibilidad, uso de fotoprotección y control de síntomas gastrointestinales.

B. Nintedanib

Presentación: nintedanib cápsulas de 150 mg y, para manejo de toxicidad o situaciones específicas, cápsulas de 100 mg.

Dosis habitual: 150 mg por vía oral cada 12 horas, administrado con alimentos y aproximadamente con 12 horas de diferencia.

Manejo de toxicidad: ante eventos adversos relevantes podrá interrumpirse temporalmente, reiniciar a 150 mg cada 12 horas o reducir a 100 mg cada 12 horas según gravedad y evolución. Si el paciente no tolera 100 mg cada 12 horas, deberá considerarse suspensión definitiva o cambio terapéutico.

*Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): considerar inicio o mantenimiento a 100 mg cada 12 horas según criterio clínico y ficha técnica. No utilizar en Child-Pugh B o C.

Cambio de antifibrótico: Podrá solicitarse cambio de un antifibrótico a otro, por efecto adverso (debidamente documentado y reportado a la sección correspondiente en el MSP).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta, además de su patología neumológica, una valoración integral que incluya: edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico. Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán ingresadas al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario pre codificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- TACAR sin contraste.
- Biopsia pulmonar cuando esté indicada; no excluyente si el diagnóstico por TACAR y evaluación clínica es suficiente.
- Funcional respiratorio con DLCO, señalando CVF absoluta, CVF % predicho, VEF1/CVF y DLCO % predicho.
- Test de marcha de 6 minutos con distancia recorrida, saturación basal, nadir de saturación y requerimiento de oxígeno.
- ANA, ANCA y factor reumatoideo y Ac AntiCCP.
- ECG, ecocardiograma y consulta con cardiólogo según corresponda de acuerdo a situación clínica.
- Estudios humorales: hemograma, glicemia, funcional y enzimograma hepático, ionograma, creatininemia y azoemia.
- Serología VIH.
- Vacuna antineumocócica y vacuna antigripal.
- Test de Cotinina en orina.
- Para Nintedanib, si corresponde, test de embarazo o constancia de anticoncepción.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos. En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **a través del Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

El seguimiento y evaluación de respuesta de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles periódicos que deberán ser enviados al FNR con una periodicidad que se detalla, documentándose con la siguiente evaluación paraclínica:

- Funcional y enzimograma hepático en forma mensual los primeros 3 meses de tratamiento y luego en forma trimestral.
- Nota de médico tratante con valoración clínica y funcional respiratorio con CVF y DLCO cada 6 meses.

Los criterios de suspensión del tratamiento para FPI y para FPP son:

- Falta de respuesta al tratamiento: disminución >10% en la CVF en un año.
- Intolerancia al tratamiento o efectos adversos persistentes.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico neumólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Pirfenidona en fibrosis pulmonar. 2019; Documento de Evaluación Sanitaria. Informe de respuesta rápida N° 703. Enero 2019.
2. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: The INTENSITY survey. BMC Pulm Med. BMC Pulmonary Medicine; 2018;18(1):1–9.
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. Eur Respir J. 2015; 46(3):795–806.
4. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. BMC Pulm Med. 2013;13(1):1–11.
5. Kim ES, Keating GM. Pirfenidone: A review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs. 2015;75(2):219–30.
6. King TE, 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 [Internet]. 2014;370(22):2083–92.
7. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med . 2018;;379(18):1722-1731. doi:10.1056/NEJMoa1805108
8. Lederer, D. and Martinez, F. (2018). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New England Journal of Medicine, 378(19), pp.1811-1823
9. Margaritopoulos G, Vasarmidi E, Antoniou K. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016; Volume 11:11–22.
10. 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]. Elsevier Ltd; 2011;377(9779):1760–9.
11. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001–11. Lancet Respir Med. Elsevier Ltd; 2014; 2(7):566–72.
12. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174(7):810–6.
13. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2017; 389(10082):1941–52.

14. Robalo-Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Borba A, Clemente S, Freitas S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in the era of antifibrotic therapy: Searching for new opportunities grounded in evidence. *Rev Port Pneumol. Sociedade Portuguesa de Pneumologia*; 2017;23(5):287–93.
15. Raghu G, Mikacenic. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Uptodate.
16. 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 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
17. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: changes over time in INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2018 Nov;6(11):817-828. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4.
18. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.