



XXXV

**Congreso Nacional de la Sociedad
Española de Medicina Interna (SEMI)**

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014

**Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia**

Neumopatías intersticiales idiopáticas. Nueva clasificación

Fibrosis Pulmonar Idiopática

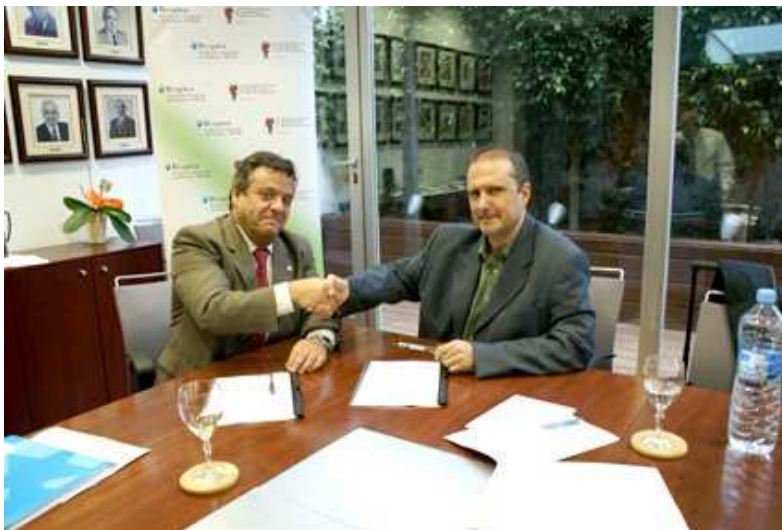
Julio Ancochea

Murcia, 19 de Noviembre de 2014

Declaración de conflicto de intereses

Julio Ancochea ha recibido honorarios por impartir conferencias y por asesoría científica y/o investigación de Boehringer Ingelheim, Novartis, Takeda – Nycomed, Almirall, GlaxoSmithKline, InterMune, Faes Farma, MSD, Pfizer, Carburos Médica, Linde Healthcare, Mundifarma, Actelion y Chiesi.

Compromiso con los pacientes



Compromiso de Barcelona (Junio de 2007)
SEPAR – Foro Español de Pacientes

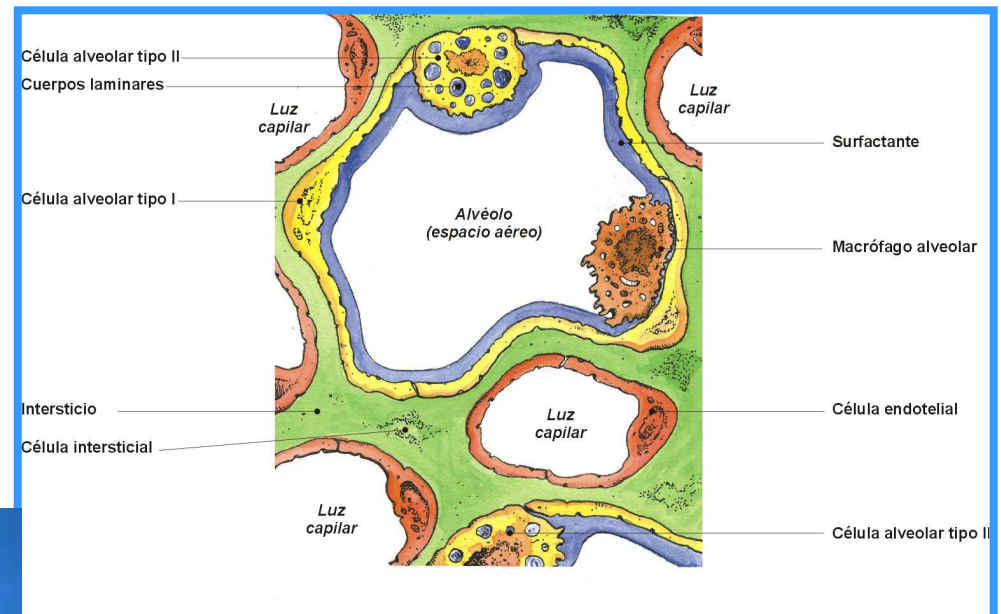
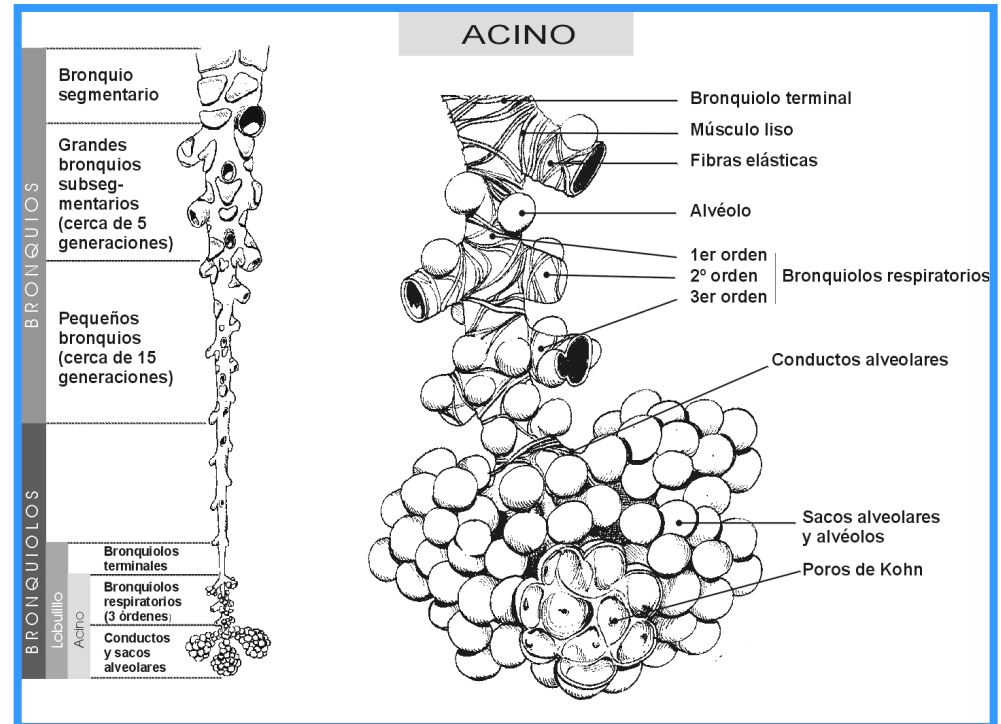
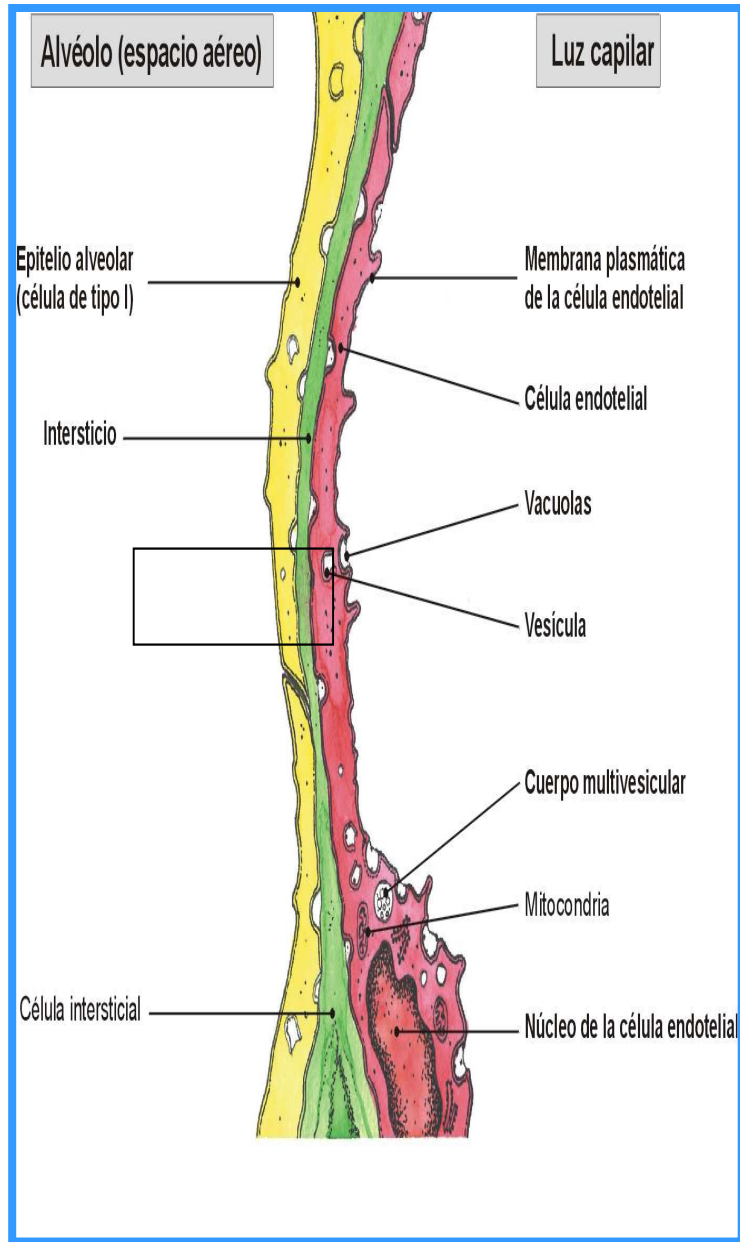
56 Aulas RESPIRA

Simposios SEPAR Pacientes

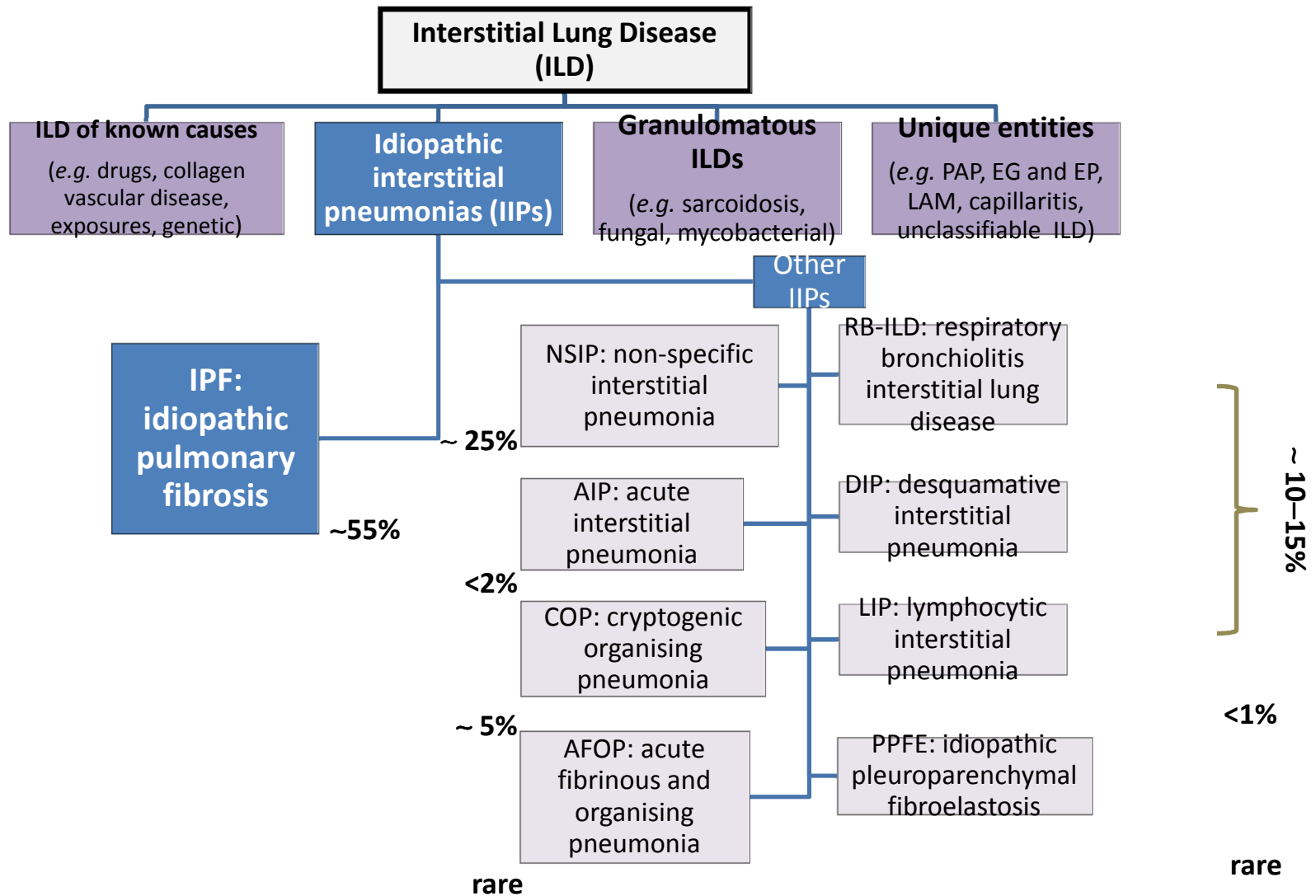
Años SEPAR

Foros, blogs, materiales didácticos...





Classification of interstitial lung diseases (ILDs)



Nueva clasificación ATS/ERS de las NII: diagnóstico multidisciplinar

An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias

William D. Travis, Ulrich Costabel, David M. Hansell, Talmadge E. King, Jr., David A. Lynch, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Jay H. Ryu, Moisés Selman, Athol U. Wells, Jurgen Behr, Demosthenes Bouros, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Harold R. Collard, Carlos Robalo Cordeiro, Vincent Cottin, Bruno Crestani, Marjolein Drent, Rosalind F. Dudden, Jim Egan, Kevin Flaherty, Cory Hogaboam, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Masanori Kitaichi, James Loyd, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra Protzko, Ganesh Raghu, Luca Richeldi, Nicola Sverzellati, Jeffrey Swigris, and Dominique Valeyre; on behalf of the ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias

Major idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic pulmonary fibrosis
- Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia
- Respiratory bronchiolitis–interstitial lung disease
- Desquamative interstitial pneumonia
- Cryptogenic organizing pneumonia
- Acute interstitial pneumonia

Rare idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia
- Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias*

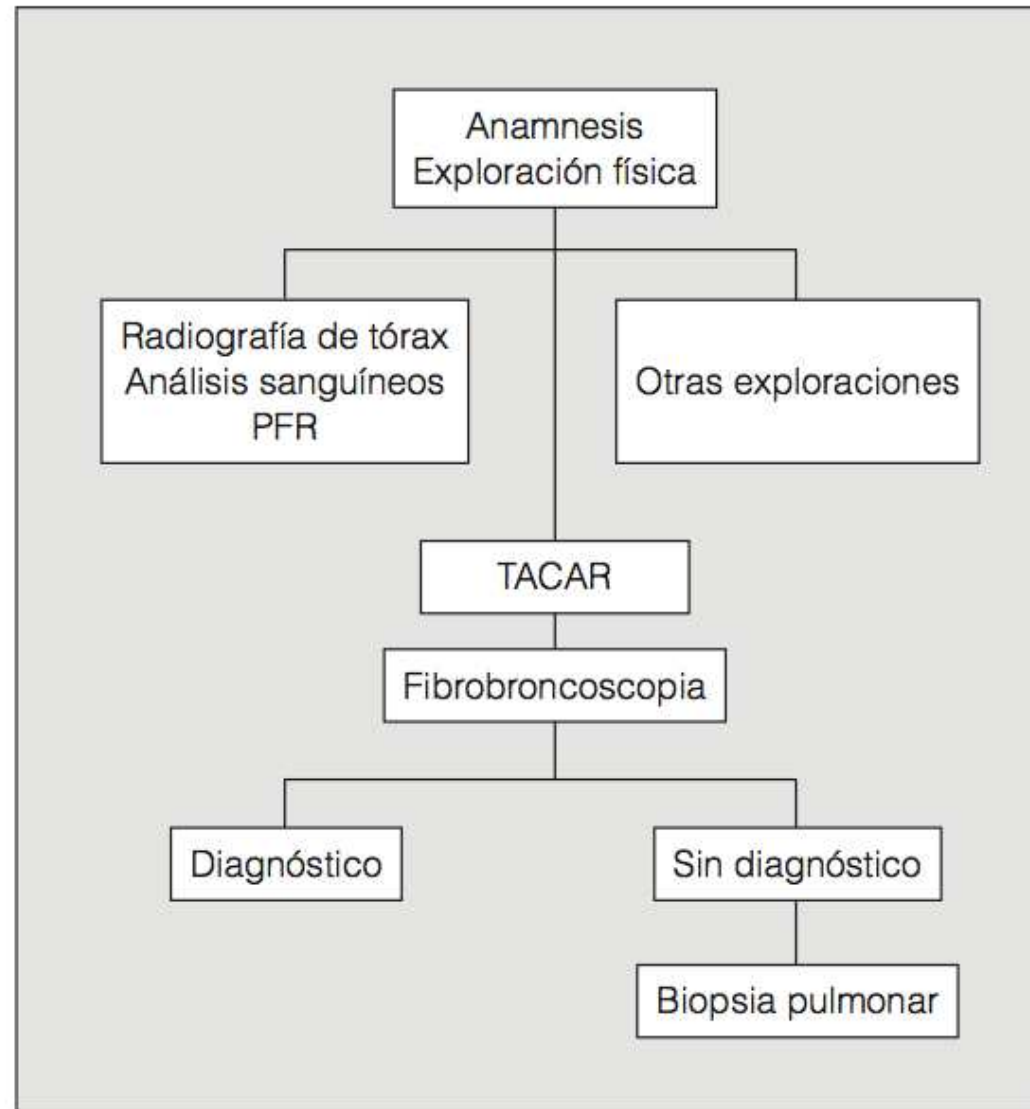
CATEGORIZACIÓN DE LAS PRINCIPALES NII

Categoría	Diagnóstico clínico-radiológico-patológico	Patrón radiológico y/o patológico
Neumonías idiopáticas fibrosantes crónicas.	Fibrosis pulmonar idiopática Neumonía intersticial no específica	Neumonía intersticial usual Neumonía intersticial no específica
Neumonías idiopáticas asociadas al tabaco	Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI Neumonía intersticial descamativa	Bronquiolitis respiratoria Neumonía intersticial descamativa
Neumonías idiopáticas agudas /subagudas Adaptado de Am J Respir Crit Care Med 2013; 188.	Neumonía intersticial organizativa criptogénica Neumonía intersticial aguda	Neumonía organizativa Daño alveolar difuso

NII “inclasificables”

* Causes of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia include (1) inadequate clinical, radiologic, or pathologic data and (2) major discordance between clinical, radiologic, and pathologic findings that may occur in the following situations: (a) previous therapy resulting in substantial alteration of radiologic or histologic findings (e.g., biopsy of desquamative interstitial pneumonia after steroid therapy, which shows only residual nonspecific interstitial pneumonia [153]); (b) new entity, or unusual variant of recognized entity, not adequately characterized by the current American Thoracic Society/European Respiratory Society classification (e.g., variant of organizing pneumonia with supervening fibrosis) (79); and (c) multiple high-resolution computed tomography and/or pathologic patterns that may be encountered in patients with idiopathic interstitial pneumonia.

EPID: pauta diagnóstica



EPID más frecuentes



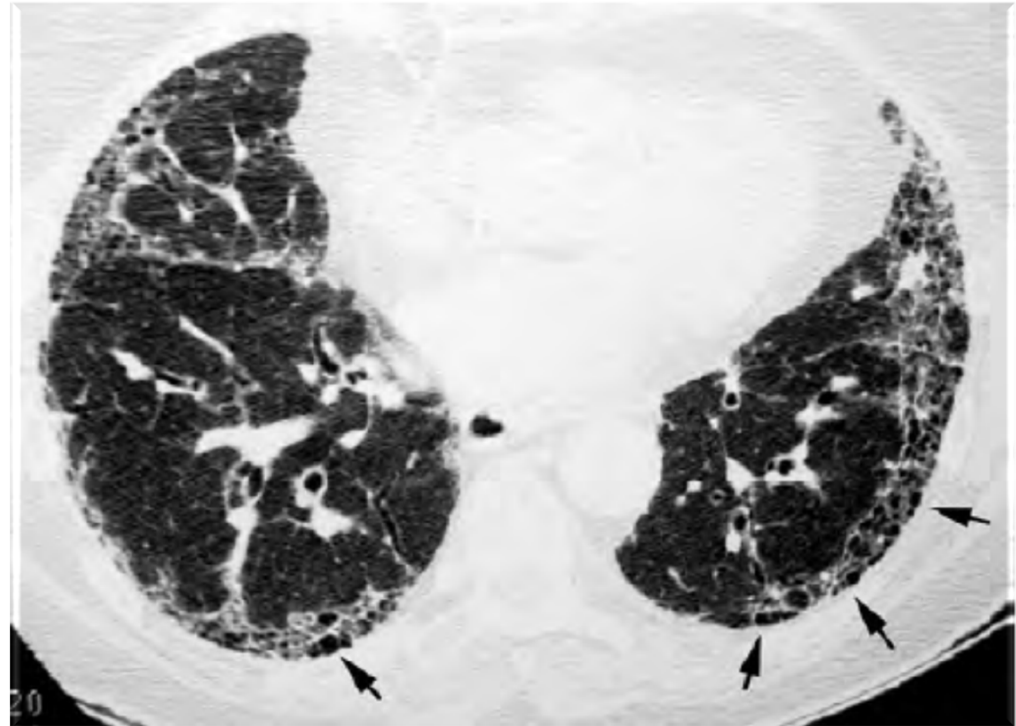
• Fibrosis pulmonar idiopática	197 (38,6%)
• Sarcoidosis	76 (14,9%)
• N. organizada criptogenética	53 (10,4%)
• Asociadas a enf. colágeno	51 (9,9%)
• N. por hipersensibilidad	34 (6,6%)
• Fármacos	17 (3%)
• G. células Langerhans	15 (2,9%)
• Eosinofilia pulmonar	9 (1,8%)

La FPI es la EPID más frecuente, con una prevalencia estimada de 20/100.000 en varones y 13/100.000 en mujeres

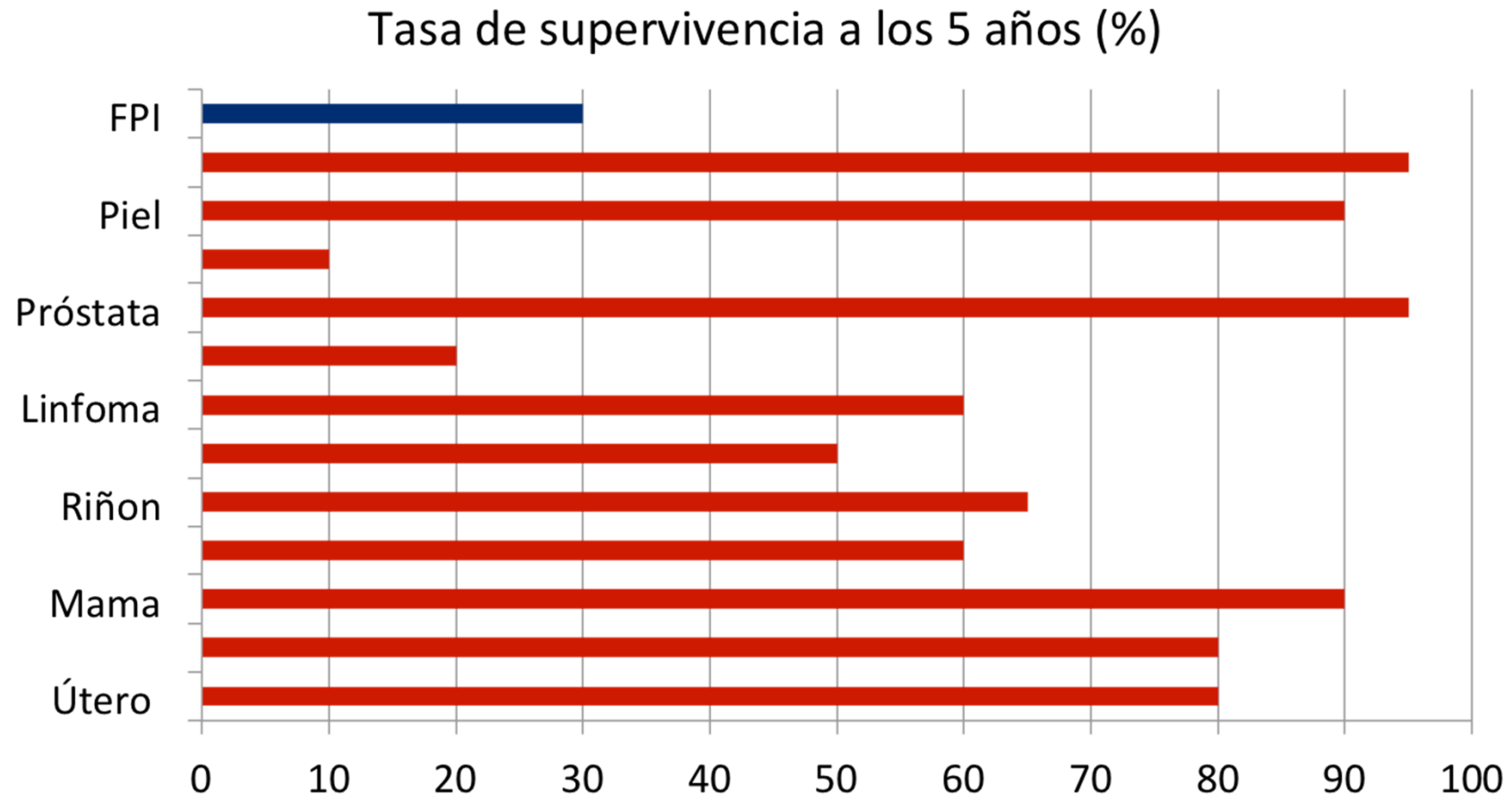
Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004; 21:64-70

EPIDEMIOLOGIA FPI

- EPID más frecuente (40-60%)
- Incidencia 4.6-7.4/100.000
- Prevalencia:
 - 13/100.000 MUJERES
 - 20/100.000 HOMBRES
- > 50 AÑOS
- Media supervivencia: 3-5 años
- En España estimados unos 7.500 afectados .



FPI: supervivencia comparada

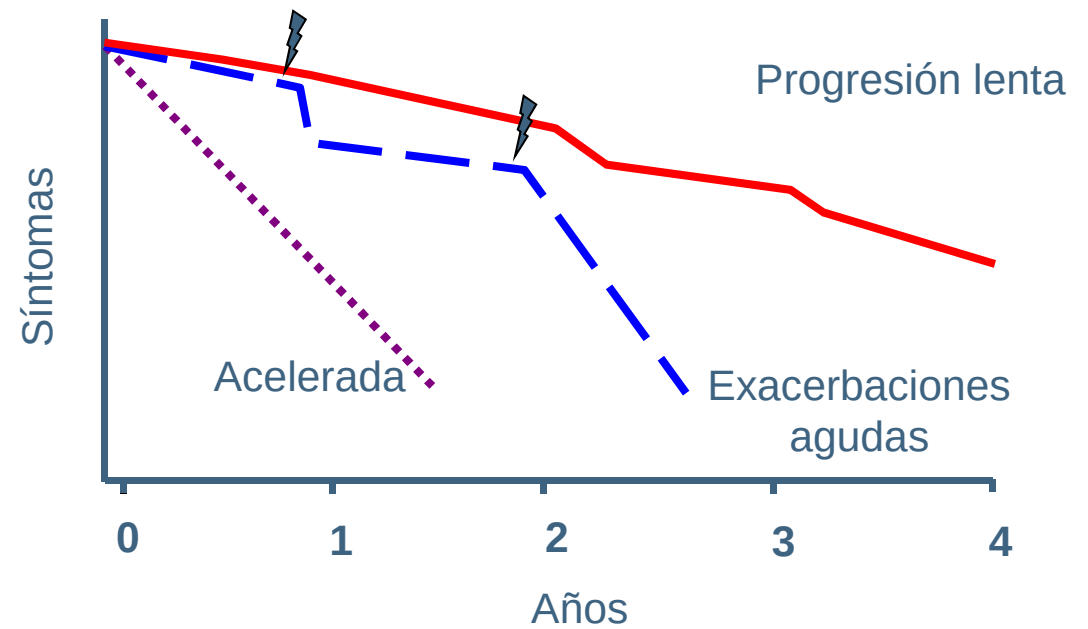


HISTORIA NATURAL

- ▶ Supervivencia media de 2 a 5 años

Curso clínico

- ▶ Progresión lenta
- ▶ Exacerbaciones agudas
- ▶ Forma acelerada



Biomarcadores en sangre y LBA

Biomarker	Patients	HR (95% CI)	P Value
SP-A	52 IPF (survivors vs. nonsurvivors)		0.0125
SP-D			0.0032
SP-A	142 IPF	1.73	0.031
SP-D		2.04	0.003
KL-6 (>1,000 U/ml)	27 IPF	12.56 (1.195–131.90)	0.035
KL-6 ($\geq$ 1,000 U/ml)	152 IIP and 67 CVD	2.95 (1.71–5.08)	0.0001
SP-D ($\geq$ 253)	82 IPF		0.0013
SP-A			NS
KL-6 (>1.014)			0.0087
Oxidative stress levels	21 IPF	FVC $r = -0.79$	<0.01
		D _{LCO} $r = -0.75$	<0.01
MMP-7	74 IPF	Higher decline of D _{LCO} ($r = -0.53$)	0.002
MMP-1		and FVC ($r = -0.51$)	0.002
SP-A	82 IPF	3.27 (1.49–7.17)	0.003
SP-D (>460 ng/ml)	72 IPF	3.22 (1.33– 7.81)	0.01
CCL18 above 150 ng/ml	72 IPF	7.98 (2.49–25.51)	0.0005
CD4 ⁺ CD28 ^{null} > 18% of total CD4	89 IPF	13.0 (1.6–111.1)	0.0004
MMP-7, ICAM-1, IL-8, VCAM-1, S100-A12	241 IPF (140, derivation; 101, validation)	In the derivation cohort, high concentration predicted poor survival, poor transplant-free survival and poor progression-free survival. In the validation cohort high concentrations of all five were predictive of poor transplant-free survival; MMP-7, ICAM-1, and IL-8 of overall survival; and ICAM-1 of poor progression-free survival	Overall survival derivation cohort MMP-7: 0.0021 ICAM-1: 0.0015 IL-8: 0.029 VCAM-1: 0.00030 S100-A12: 0.0013
BAL	20 IPF	Higher in rapid progressors	0.028
MMP-8, MMP-9			0.015
BAL	39 IPF	Higher in nonsurvivors	<0.02
CCL2			
BAL	20 IPF	Negative correlation with PFT	
Endostatin		FVC ($r = -0.604$)	0.006
		T _{LCO} ($r = -0.612$)	0.005

Desde la Neumonía Intersticial crónica de Osler (1892)...

FULMINATING DIFFUSE INTERSTITIAL FIBROSIS
OF THE LUNGS.

By LOUIS HAMMAN, M.D., AND ARNOLD R. RICH, M.D.,
BALTIMORE, MD.



- Descripción 4 casos (1933)
- Supervivencia 1- 3 meses
- Infiltrados inflamatorios
- Proliferación fibroblastos
- Descamación células alveolares

Síndrome de Hamman-Rich
27 casos descritos (1954)

**Averill Abraham Liebow (1911-1978):
A Colleague's Tribute**

GUSTAF E. LINDSKOG, M.D.**

*Department of Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven,
Connecticut*

Clasificación NII



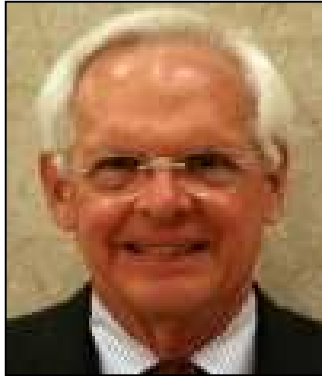
- Neumonía intersticial usual
- Bronquiolitis neumonía intersticial
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía intersticial linfocítica
- Neumonía intersticial de cél. gigantes

(A A Liebow, DB Carrington , 1969)

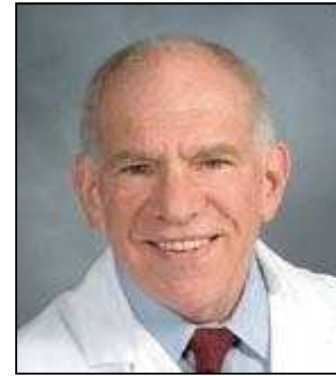
Müller y Colby, 1997

Katzenstein y Myers, 1998

Lavado broncoalveolar (1974 - 1978)



HY Reynolds



RG Crystal

J Lab Clin Med. 1974 Oct;84(4):559-73.

Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage.

Reynolds HY, Newball HH.

Ann Intern Med. 1976 Dec;85(6):769-88.

Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects.

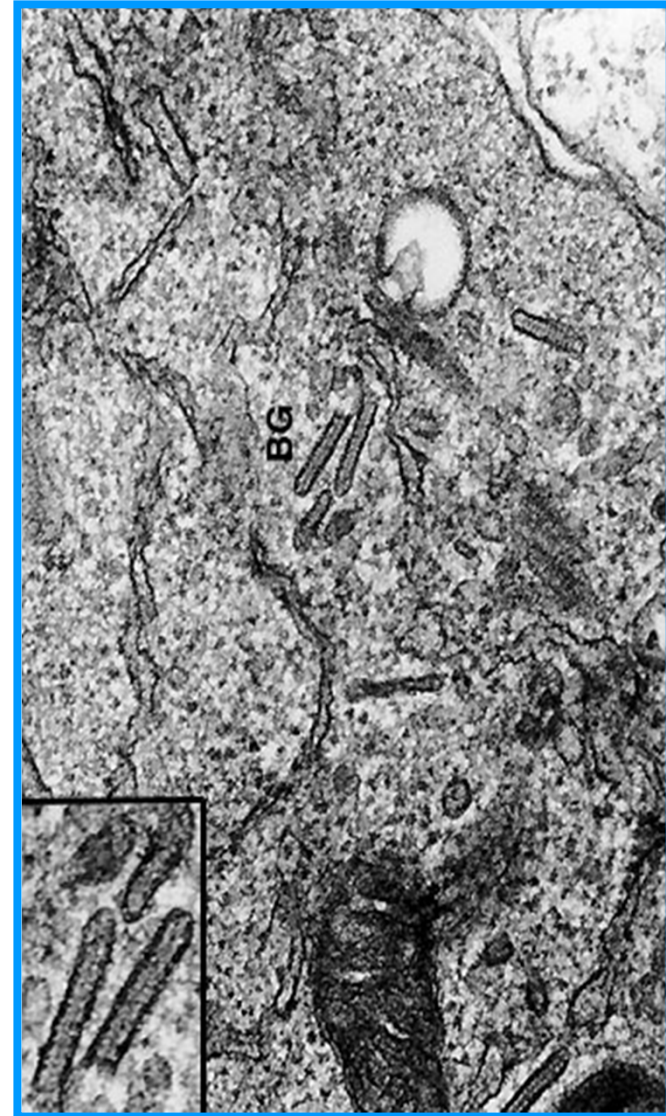
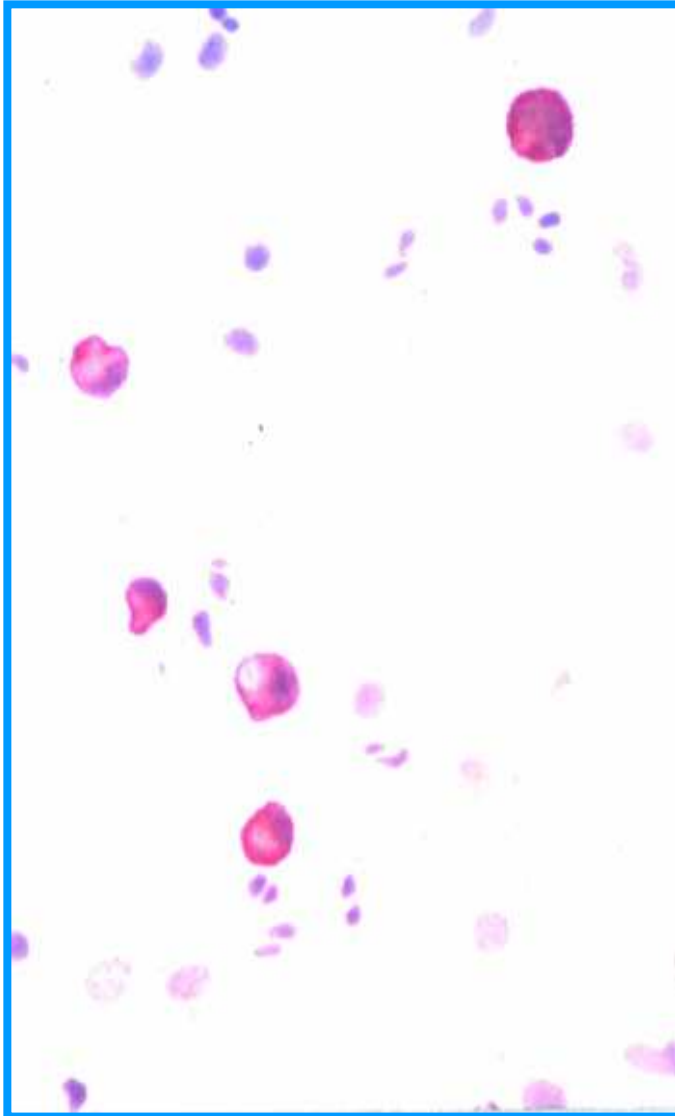
Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY.

Ann Intern Med. 1978 Oct;89(4):459-66.

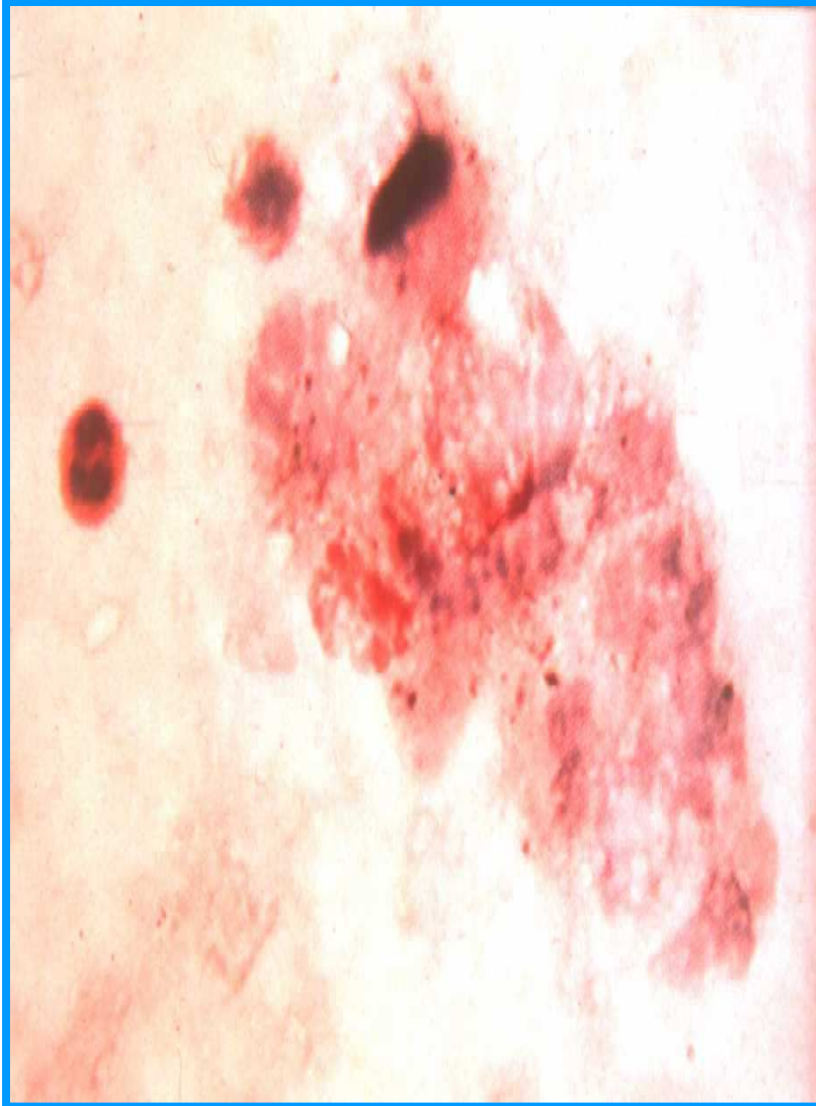
Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease.

Weinberger SE, Kelman JA, Elson NA, Young RC Jr, Reynolds HY, Fulmer JD, Crystal RG.

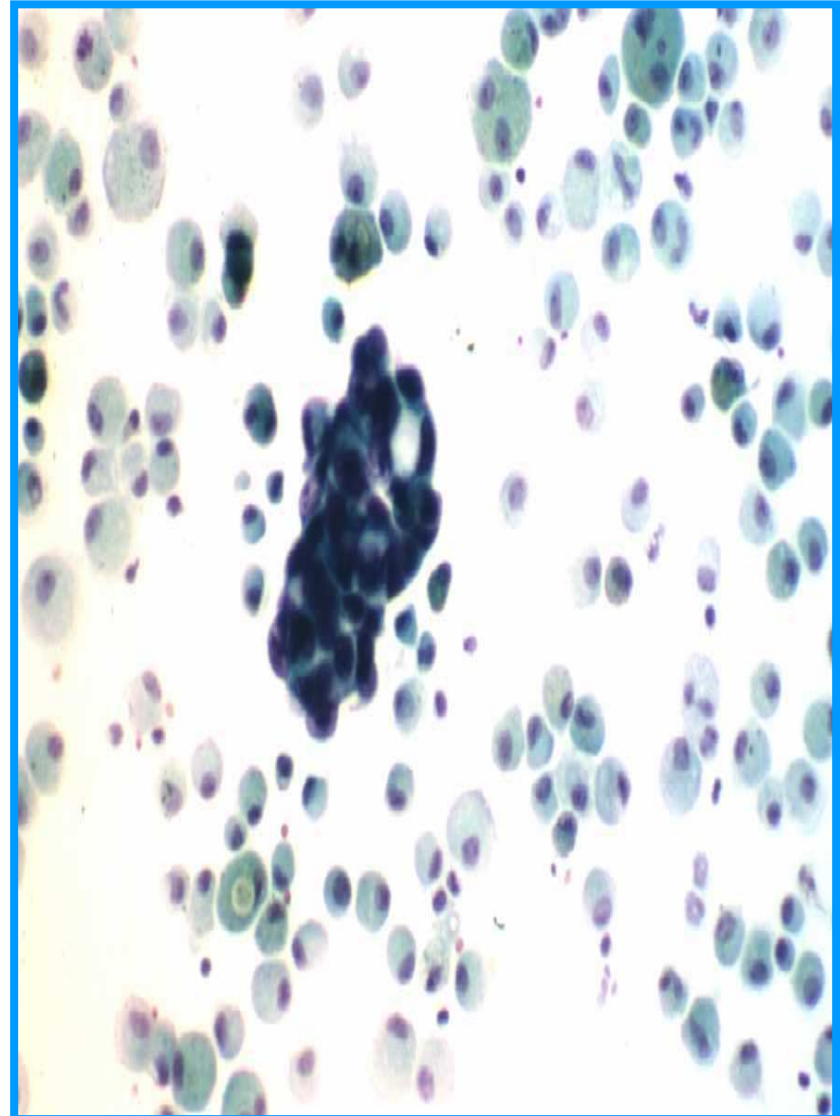
HISTIOCYTOSIS X



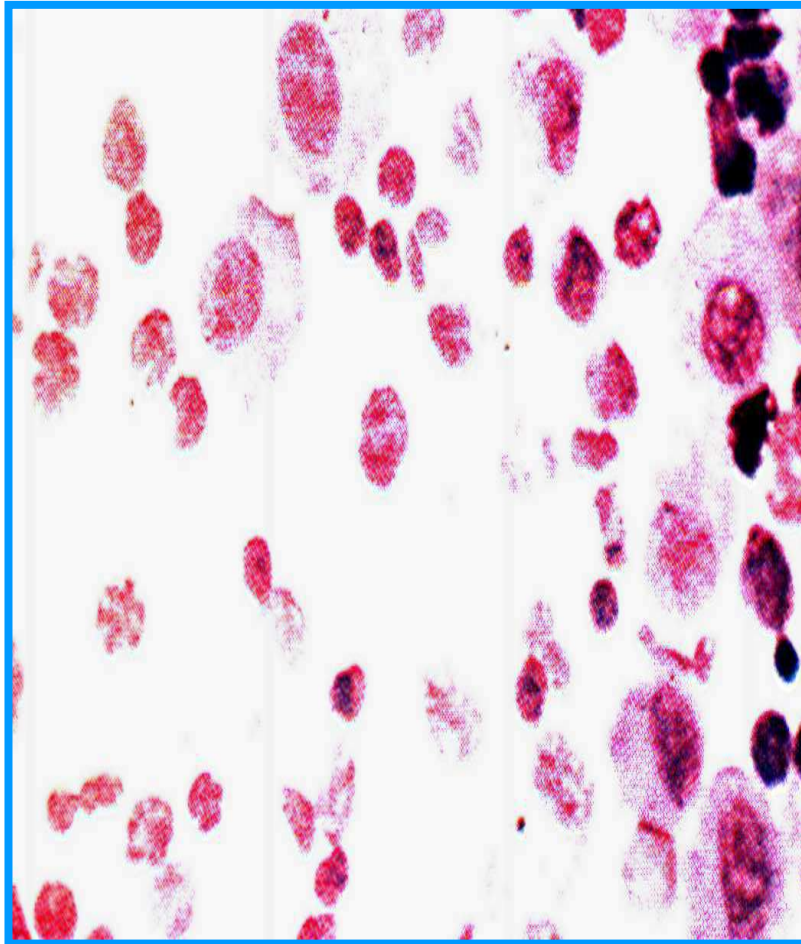
PROTEINOSIS ALVEOLAR



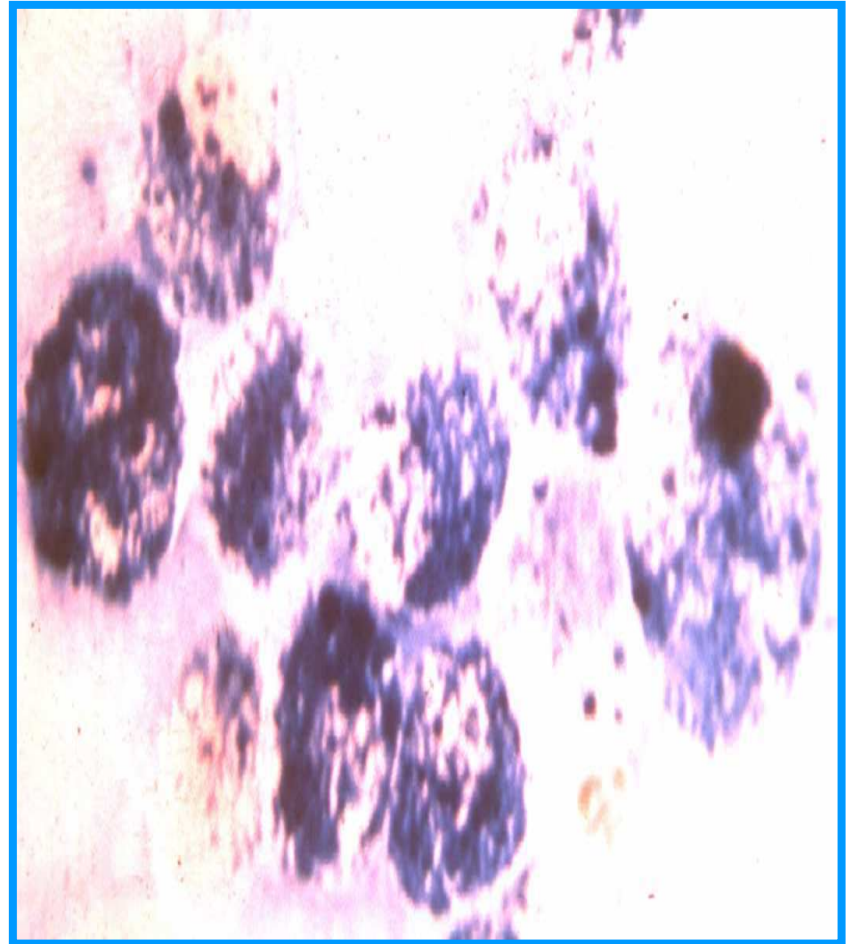
LINFANGITIS CARCINOMATOSA



EOSINOFILOS



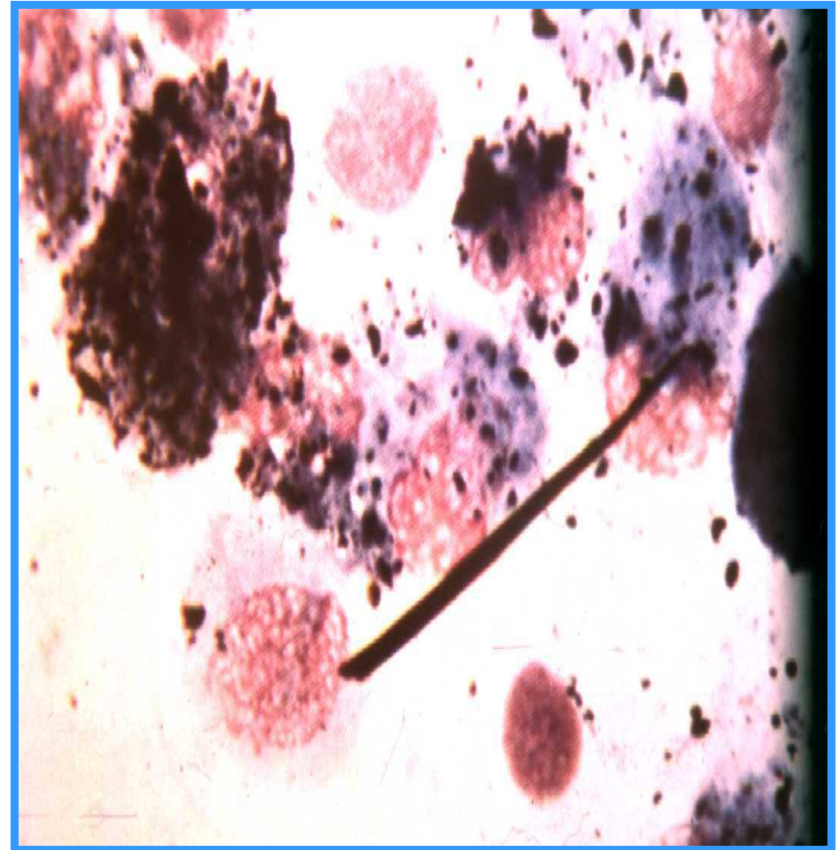
HEMORRAGIA ALVEOLAR



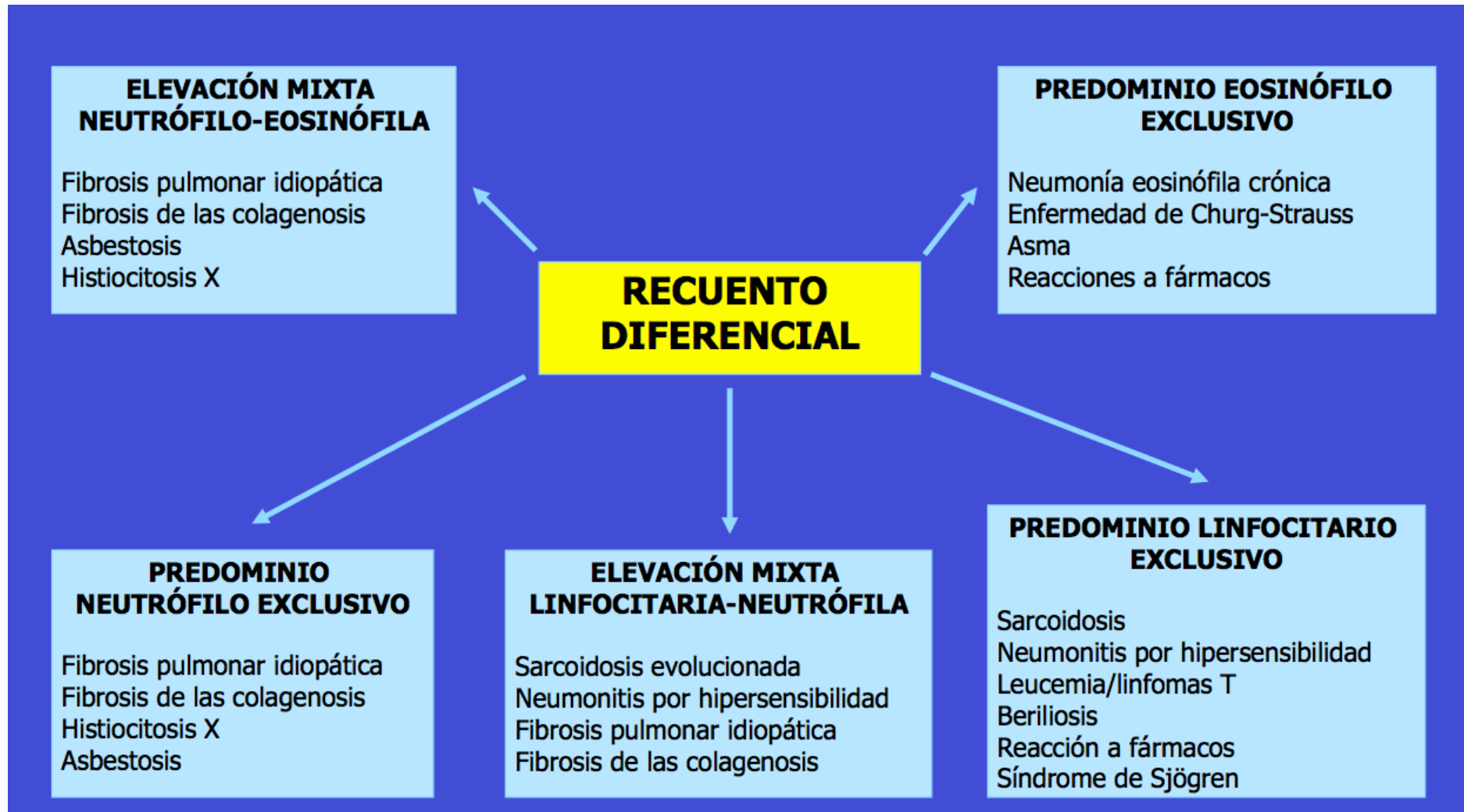
CUERPO DE ASBESTO



CRISTAL DE SILICE



RECuento DIFERENCIAL: ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA



EPAID: DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA TRANSBRONQUIAL

FRECUENTE	INFRECUENTE
Sarcoidosis	Granuloma eosinófilo
Linfangitis	Amiloidosis
Proteinosis alveolar	Wegener
Ca. bronquioloalveolar	Linfoma pulmonar
Neumonía eosinófila	Neumonitis por hipersensibilidad
Beriliosis	BONO

Alveolitis fibrosante criptogénica (1980 - 1989)



Margaret Turner- Warwick
Brompton Hospital

Thorax, 1980, 35, 171–180

Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival

M TURNER-WARWICK, B BURROWS, AND A JOHNSON

From the Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, London

ABSTRACT A retrospective analysis of 220 cases fulfilling criteria for cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA) attending the Brompton Hospital between 1955 and 1973 has been carried out and patients have been followed for between four and 21 years. The frequency of various clinical

Thorax, 1980, 35, 593–599

Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival

M TURNER-WARWICK, B BURROWS, AND A JOHNSON

From the Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, London

Thorax 1989;44:280–288

Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis

M A JOHNSON, S KWAN, N J C SNELL, A J NUNN, J H DARBYSHIRE,
M TURNER-WARWICK

From the Department of Thoracic Medicine and the Medical Research Council Cardiothoracic Epidemiology Group, Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, London

Año 2000: Inicio de una nueva etapa

- Consenso ATS/ERS

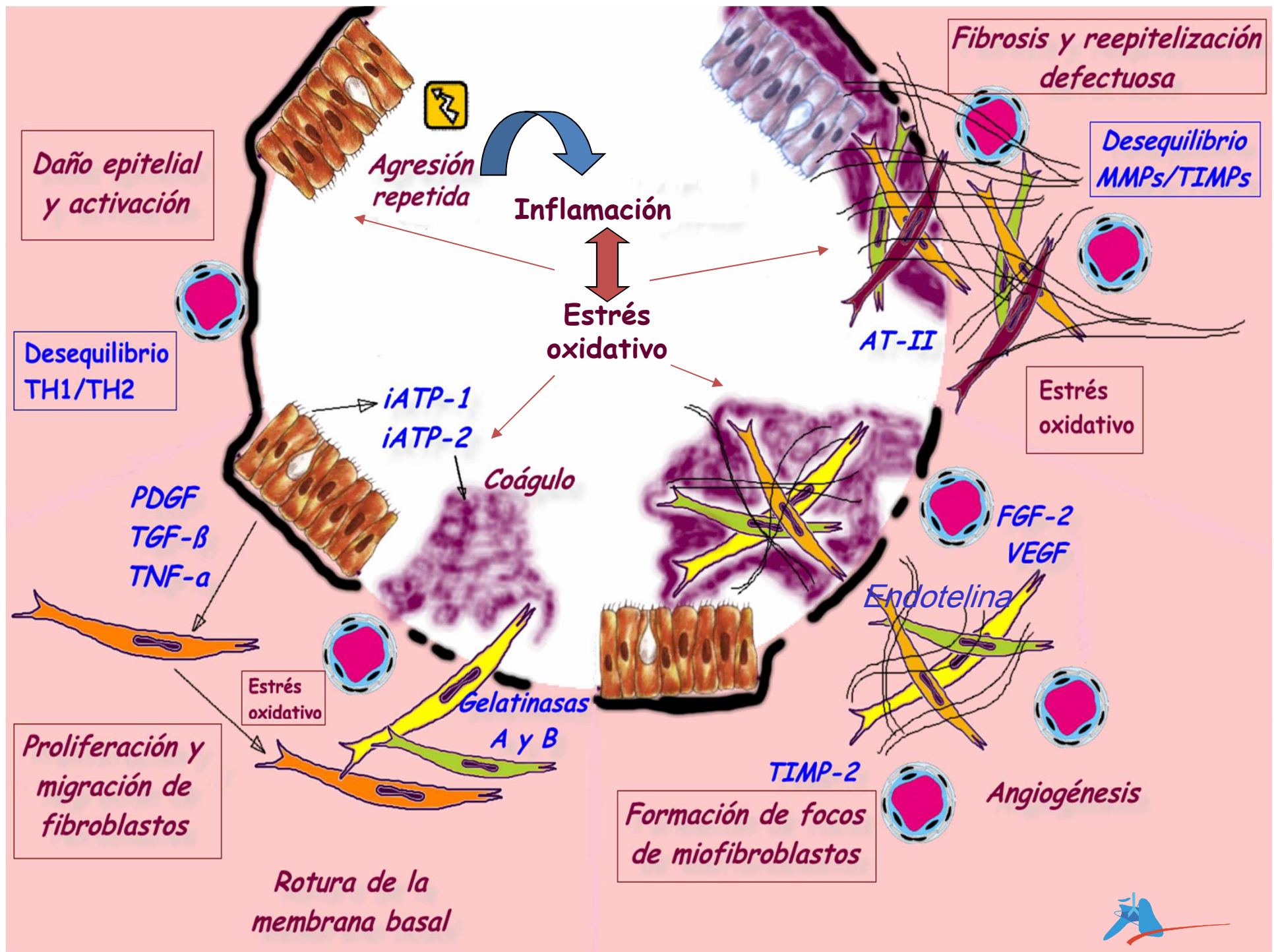
American Thoracic Society

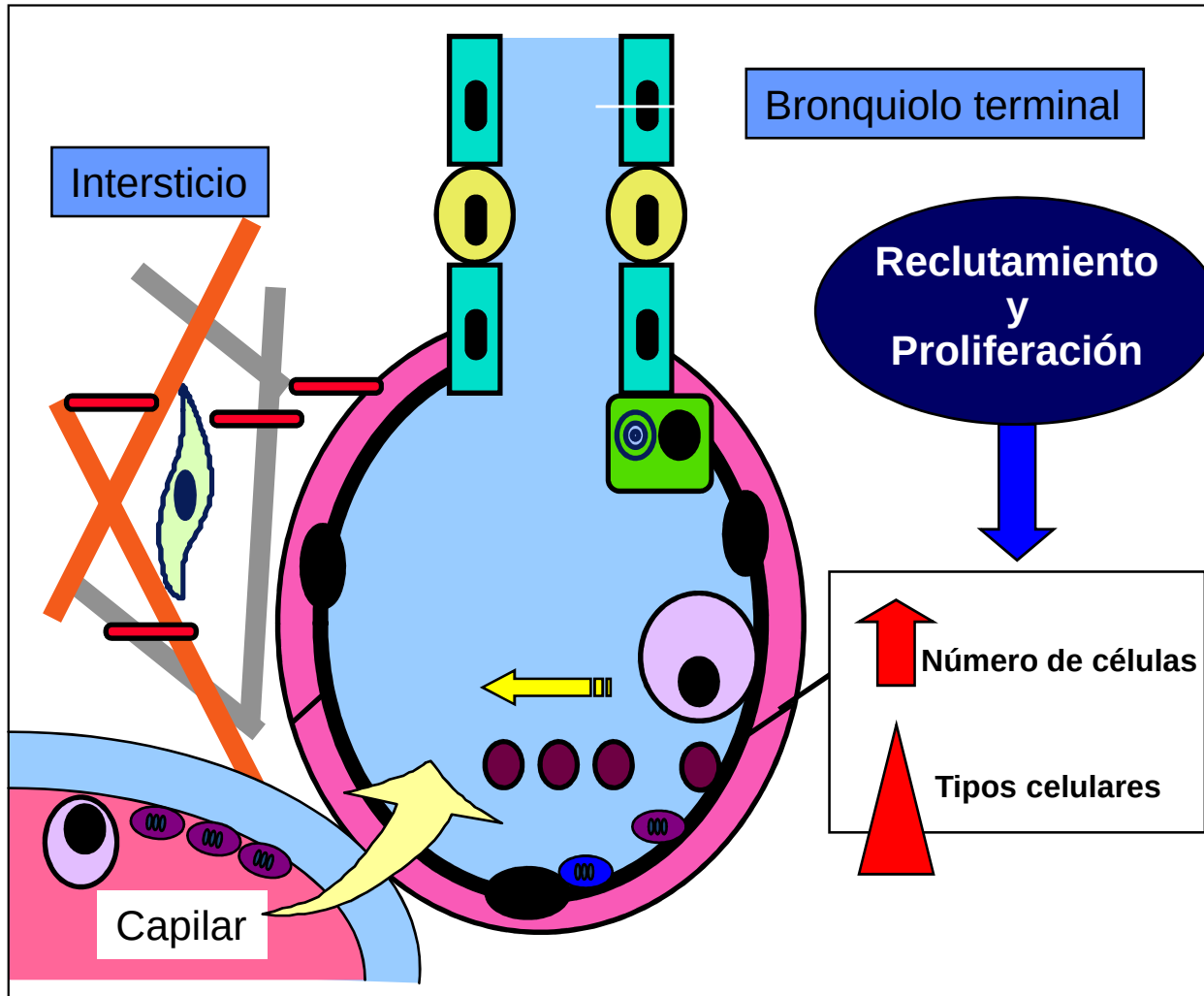
Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS
ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JULY 1999 AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, OCTOBER 1999

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias

- FPI entidad clínica asociada al cuadro histológico de NIU
Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento
- Ensayos clínicos con fármacos antifibróticos





VISIÓN CLÁSICA

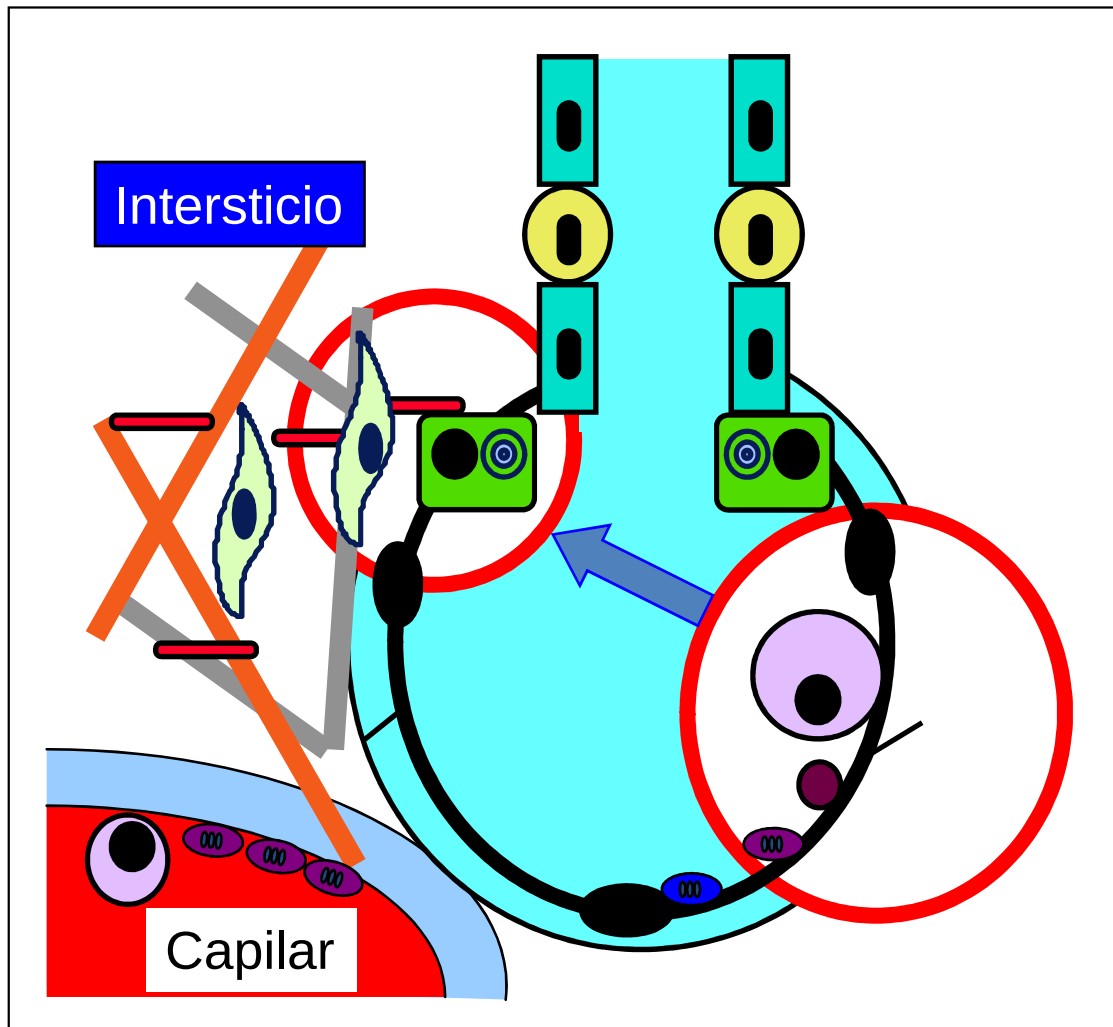
Inflamación (alveolitis)



Proliferación
fibroblástico



Fibrosis (colágeno)

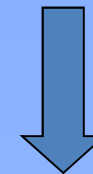


VISIÓN ACTUAL

Lesión celular del epitelio alveolar



Proliferación fibroblástica focal (foco fibroblástico) ± Inflamación intersticial

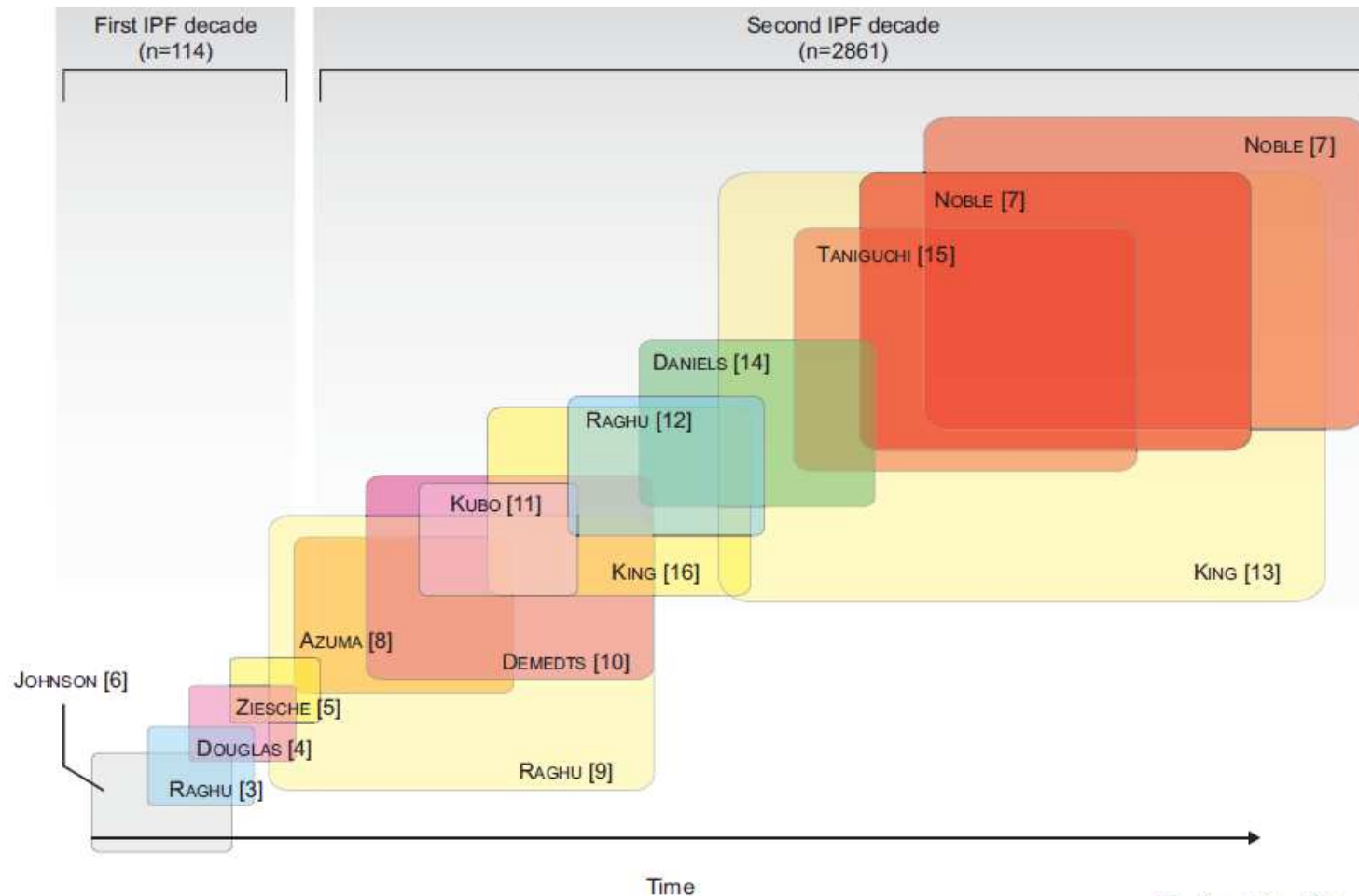


Fibrosis (colágeno)

“La FPI es una enfermedad fibrótica más que inflamatoria”

Selman et al. Ann Intern Med 2001; 134:136

Una década de estudio en FPI: un soplo de esperanza



American Thoracic Society Documents

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-François Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, **Julio Ancochea**, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, **Moisés Selman**, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, NOVEMBER 2010, THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, SEPTEMBER 2010, THE JRS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2010, AND THE ALAT EXECUTIVE COMMITTEE, NOVEMBER 2010

THIS STATEMENT HAS BEEN FORMALLY ENDORSED BY THE SOCIETY OF THORACIC RADIOLOGY AND BY THE PULMONARY PATHOLOGY SOCIETY



Programas integrados de investigación (PII – EPID) (Integrated research programmes (PII – ILD))



Recommendations of SEPAR

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis[☆]

Antoni Xaubet,^{a,b,*,1} Julio Ancochea,^{c,1} Elena Bollo,^d Estrella Fernández-Fabrellas,^e Tomás Franquet,^f Maria Molina-Molina,^{b,g} Maria Angeles Montero,^h Anna Serrano-Mollar^{b,i}

^a Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^b Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBER), Spain

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

^d Servicio de Neumología, Complejo Asistencial Universitario, León, Spain

^e Servicio de Neumología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, Spain

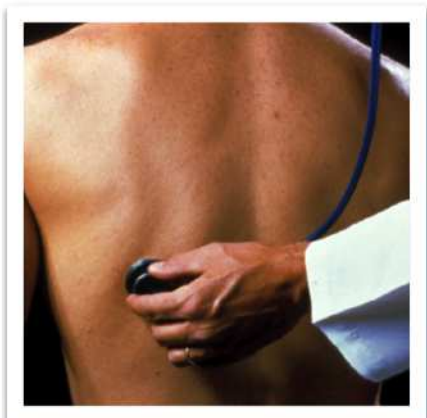
^f Servicio de Radiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^h Department of Histopathology, Royal Brompton and Harefield Hospitals NHS, London, United Kingdom

ⁱ Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Spain

El diagnóstico de la FPI, un reto



- ▶ Comienzo insidioso
- ▶ Edad entre 40–80 años
- ▶ Fumador o ex-fumador
- ▶ Hombre > mujer
- ▶ Tos no productiva
- ▶ Disnea de esfuerzo lentamente progresiva
- ▶ Crepitantes secos, bibasales, inspiratorios, tipo “Velcro®”
- ▶ Acropaquia o dedos en “palillo de tambor”
- ▶ Pruebas funcionales respiratorias anormales, de predominio restrictivo y con deterioro del intercambio de gases
- ▶ Reflujo gastro esofagico asociado ocasionalmente



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen

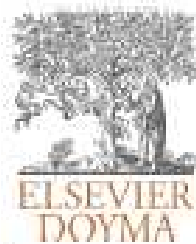


DOCUMENTO DE CONSENSO

2 **Fibrosis pulmonar idiopática: un reto para la atención** 3 **primaria**☆

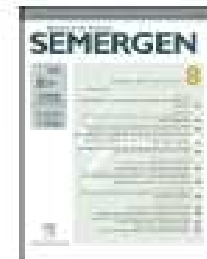
4 **Idiopathic pulmonary fibrosis: A challenge for primary care**

5 Q1 J. Molina^a, J.A. Trigueros^b, J.A. Quintano^{c,*}, E. Mascarós^d, A. Xaubet^e y J. Ancochea^f



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



Diagnóstico precoz de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

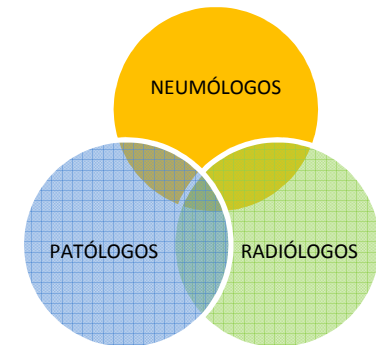
Julio Ancochea. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Antoni Xaubet. Servicio de Neumología. Hospital Clinic. Barcelona

Diagnóstico

▶ Exclusión de causas conocidas de las enfermedades pulmonares intersticiales:

- Exposiciones ambientales domésticas y laborales
- Trastornos del tejido conectivo
- Exposición a fármacos/toxicidad



▶ Patrón típico de Neumonía Intersticial Usual (NIU) en TCAR:

- Predominio subpleural basal
- Presencia de reticulación evidente
- Panalización, con o sin bronquiectasias de tracción
- Ausencia de características incompatibles con patrón NIU

Con todas estas características confirmadas, la biopsia pulmonar puede no ser necesaria

▶ En ausencia de un patrón de NIU en la TCAR, se requiere una biopsia pulmonar quirúrgica para un diagnóstico fiable

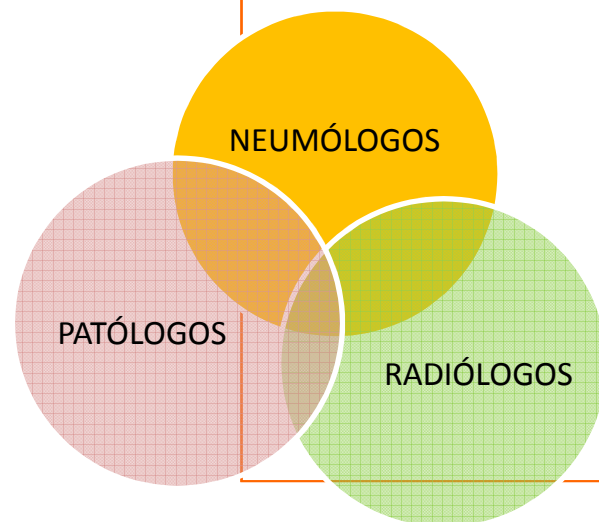
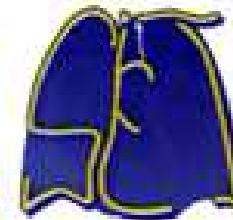
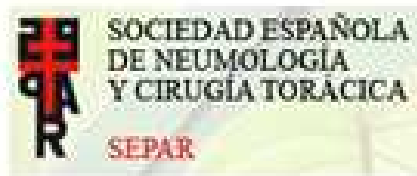
Equipo multidisciplinar: neumólogos, radiólogos, patólogos expertos

CONSENSO PARA EL DIAGNOSTICO DE LAS NEUMONIAS INTERSTICIALES IDIOPATICAS

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)

Sociedad Española de Imagen Torácica (SEICAT)



COORDINADORES

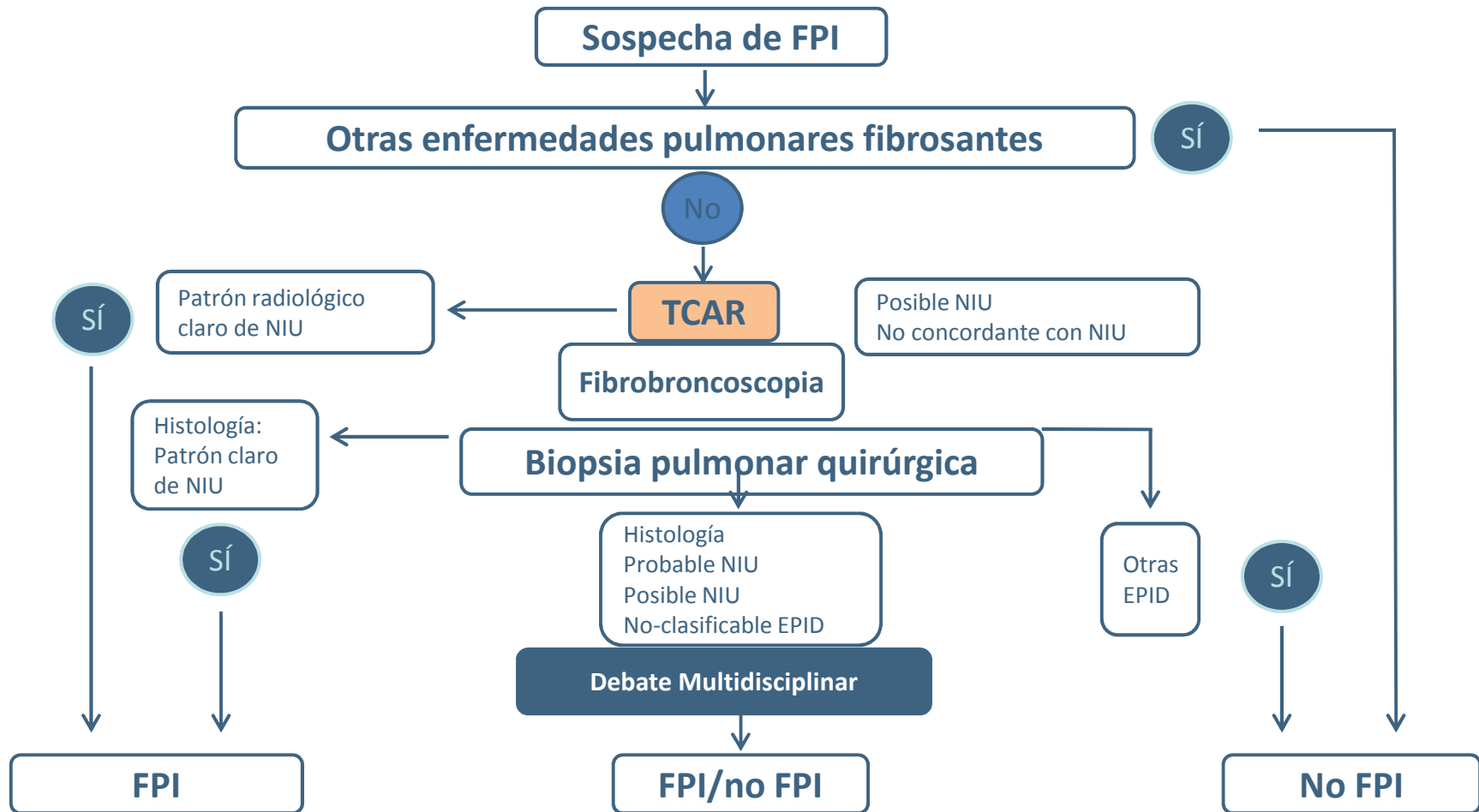
Julio Ancochea (SEPAR)

José Javier Gómez (SEAP)

José Luis Villar (SEICAT)

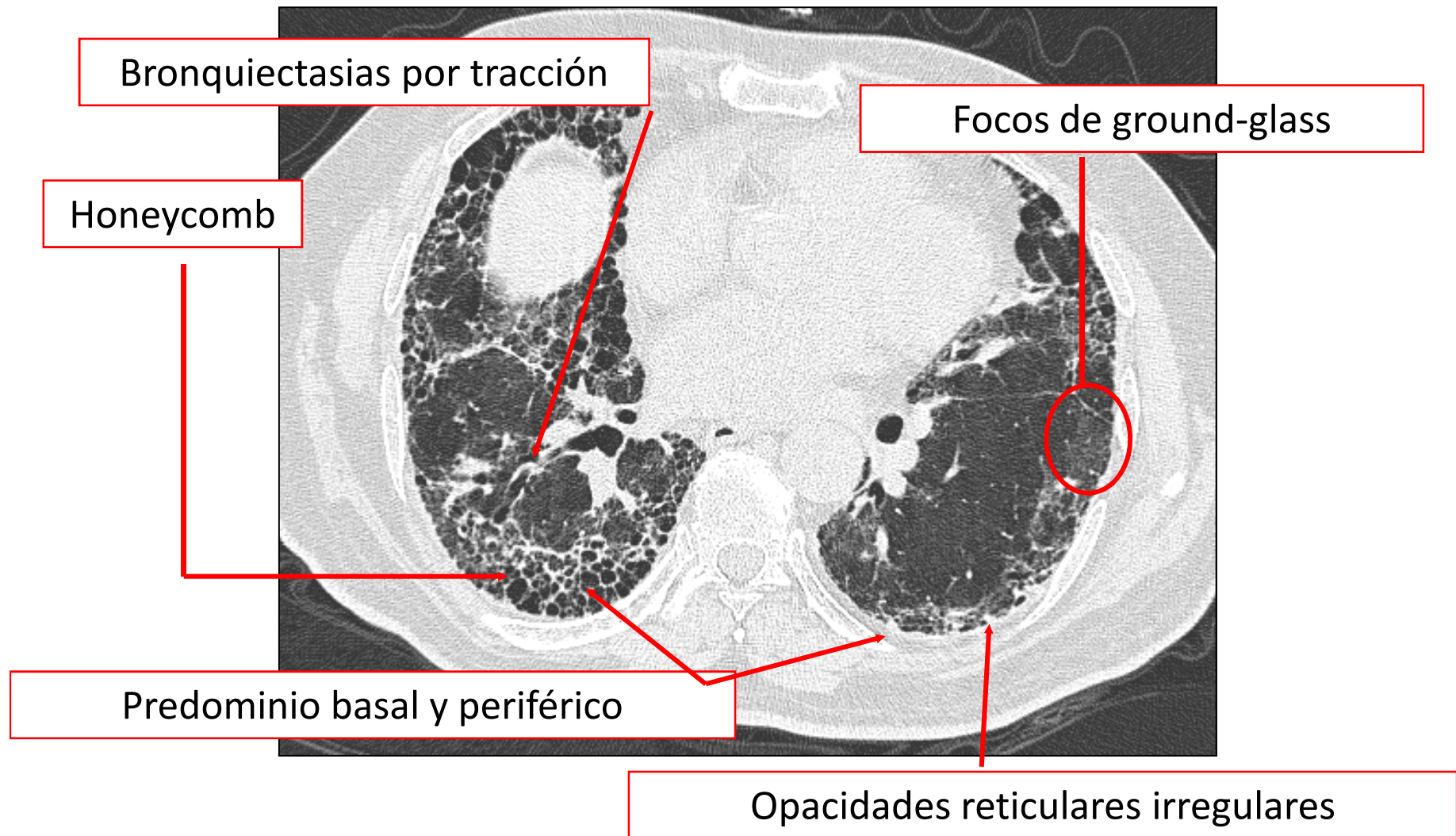
Antoni Xaubet (SEPAR)

Algoritmo diagnóstico



Valoración multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos y patólogos expertos

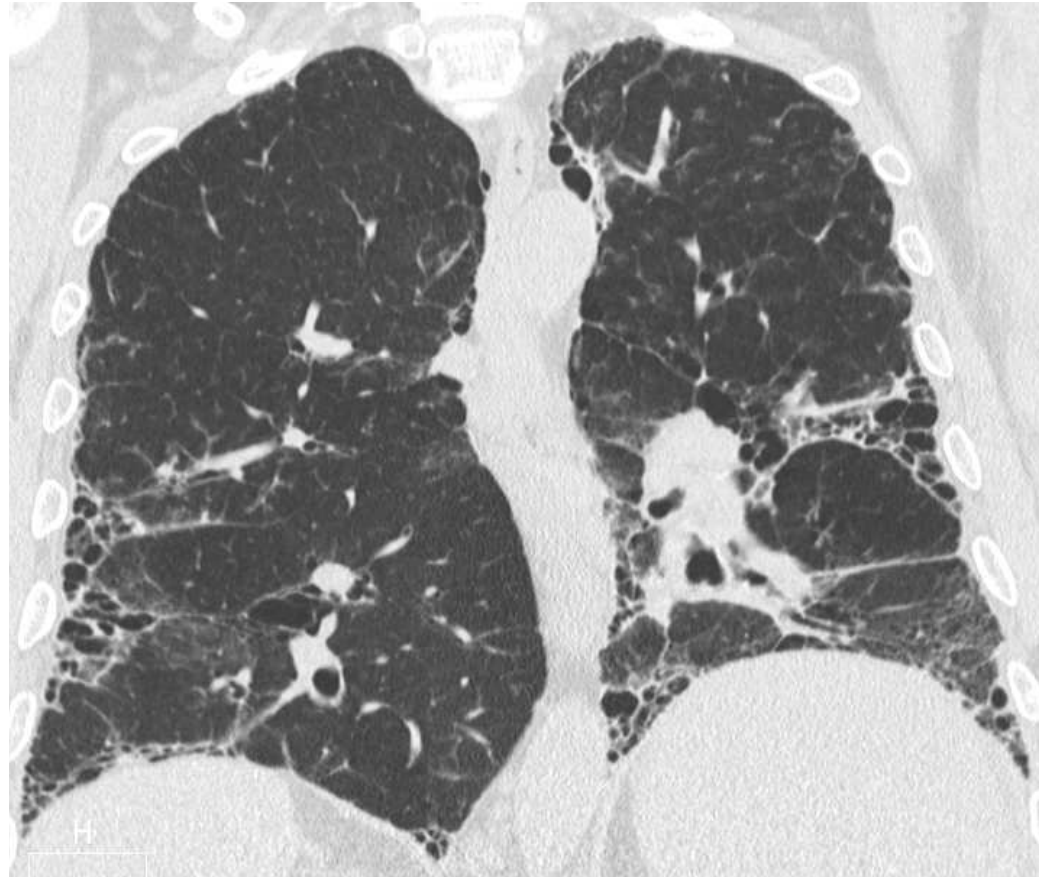
Patrón NIU en la TC-AR



Criterios TCAR de un patrón NIU

Patrón de NIU

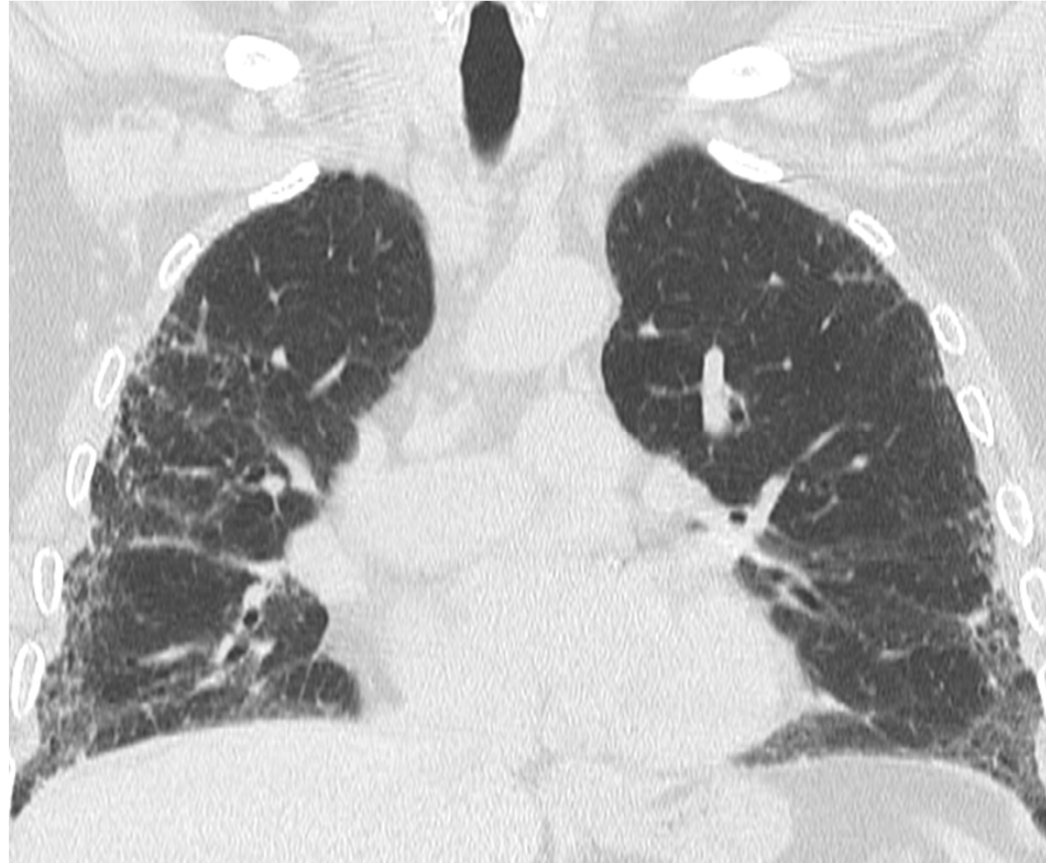
1. Subpleural, predominio basal
2. Opacidades reticulares
3. Panalización con/*sin* bronquiectasias de tracción
4. Ausencia de hallazgos no consistentes con un patrón de NIU



Criterios TCAR de un patrón de NIU

Patrón de posible NIU

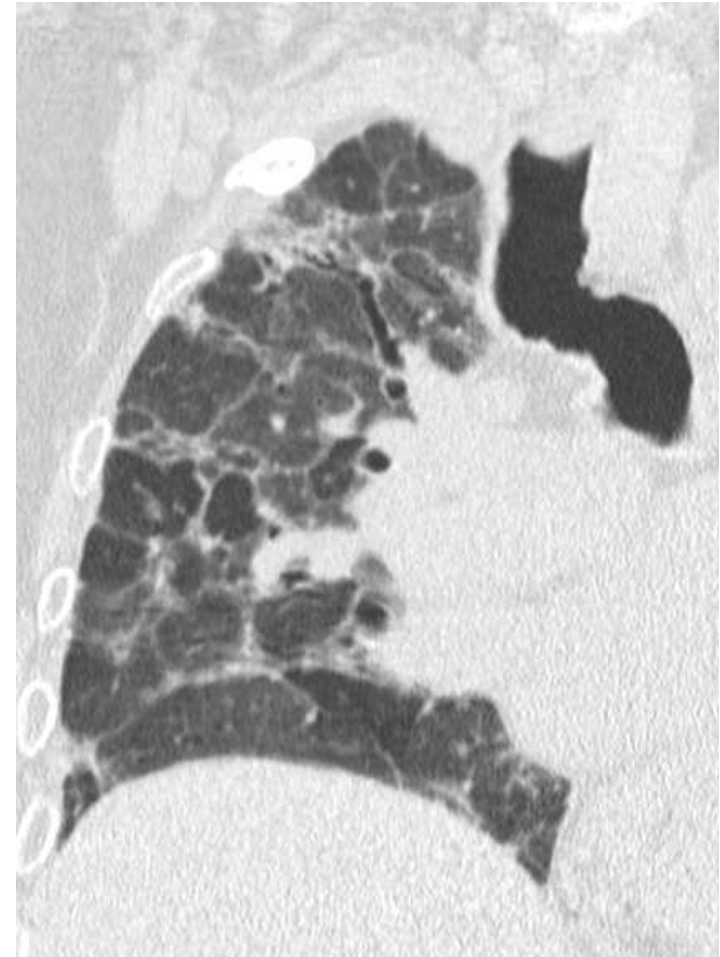
1. Subpleural, predominio basal
2. Opacidades reticulares
3. Ausencia de hallazgos no consistentes con un patrón de NIU



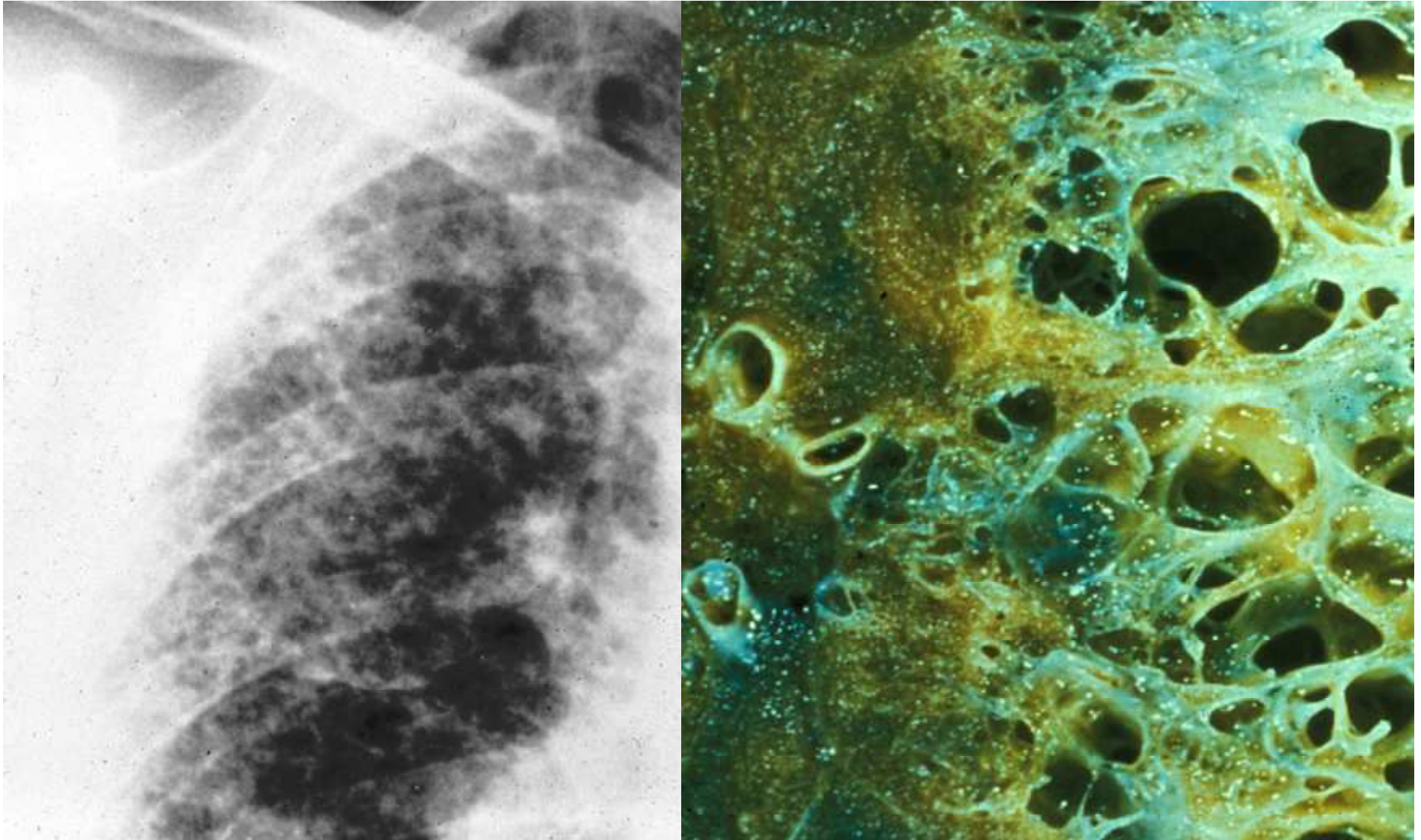
Criterios TCAR de un patrón de NIU

Patrón no consistente con NIU

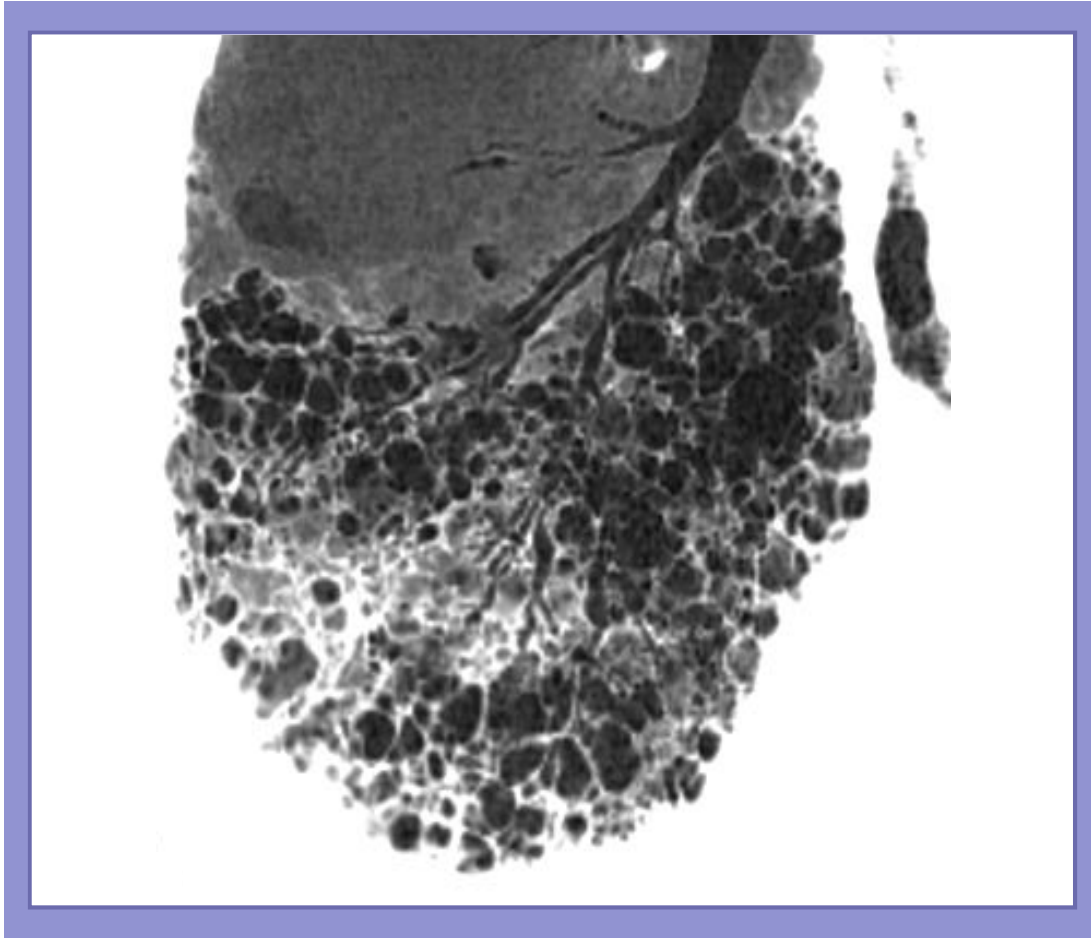
1. Predominio de campos superiores/medios
Predominio de peribronco-vascular
2. Extenso “vidrio deslustrado”
✓ **VD > opacidades reticulares**
3. Micronódulos (bilaterales, predominio en LL.SS.)
4. Quistes (múltiples, bilaterales, alejados de zonas de panalización)
5. Patrón de atenuación en mosaico/atrapamiento aéreo (bilateral, en 3 o mas lóbulos)
6. Consolidación de segmentos o lóbulos



Estadio fina: pulmón en panal



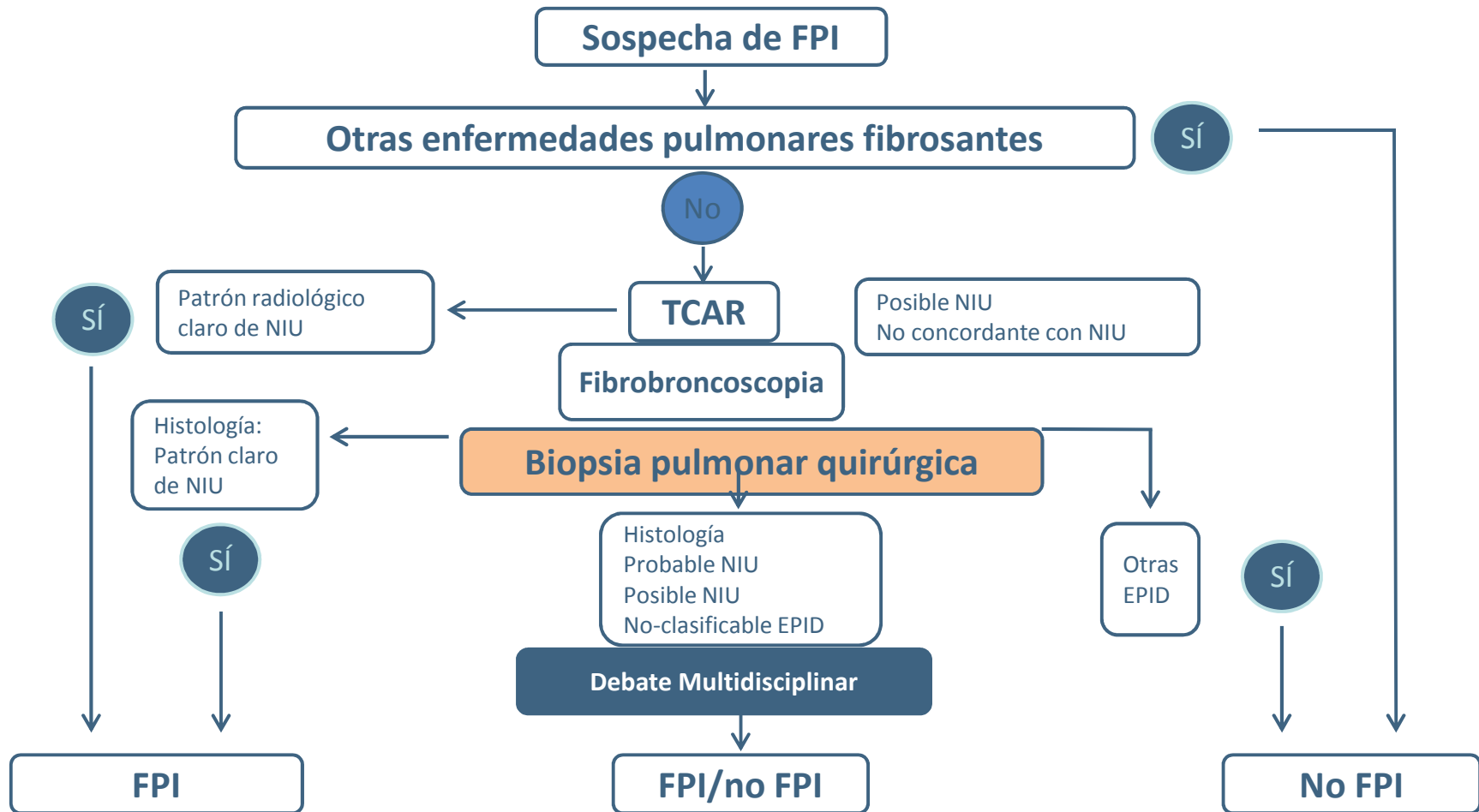
Mejorando la distinción entre panal y bronquiectasias por tracción con mIP



Courtesy of Dr Beigelman

mIP (minimal Intensity Projection)

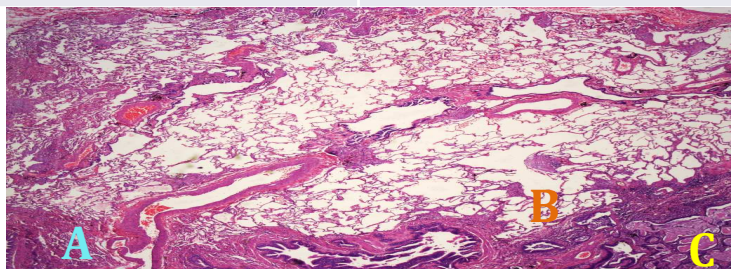
Algoritmo diagnóstico



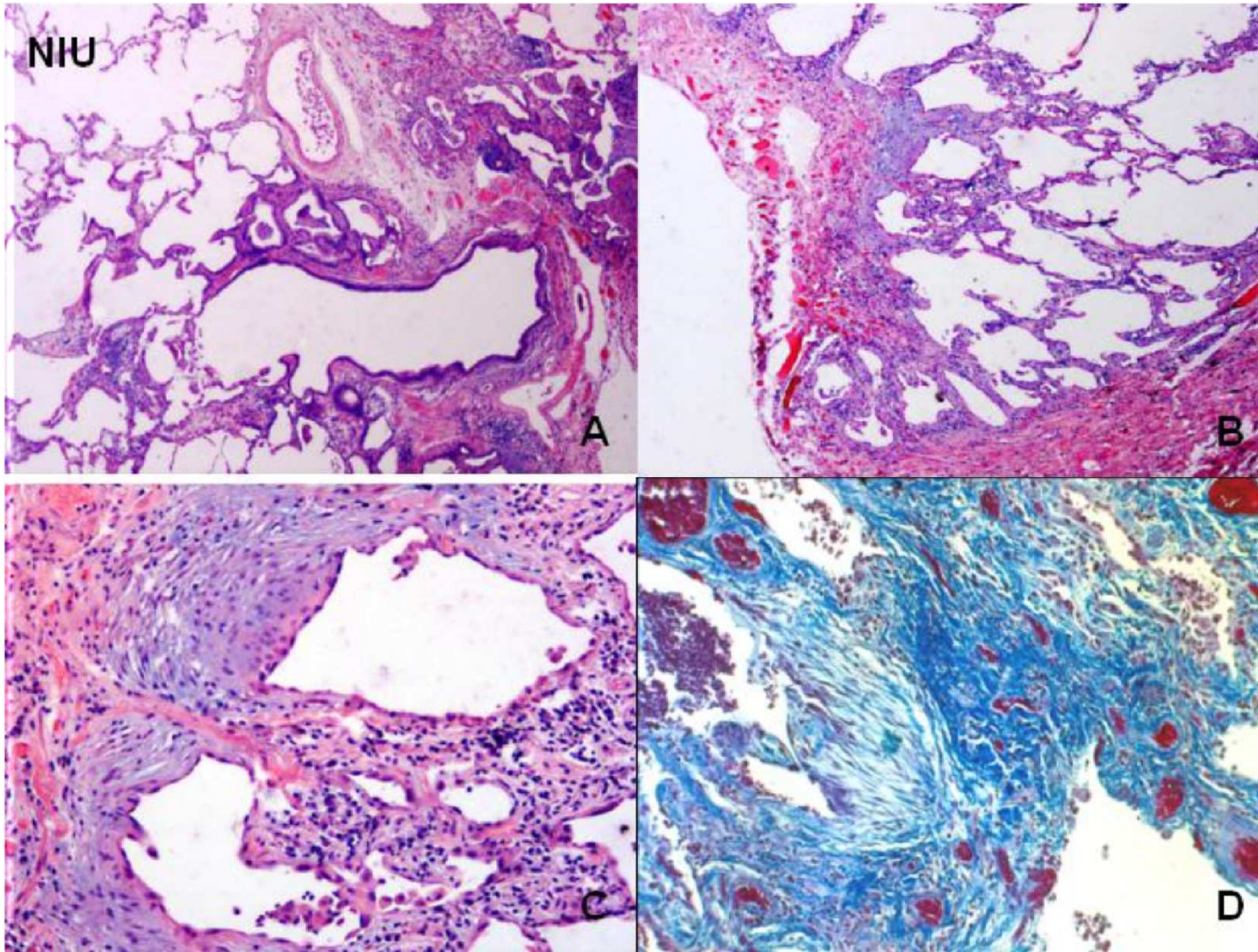
Valoración multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos y patólogos expertos

Patrón de NIU : criterios histopatológicos

Patrón TÍPICO de NIU (Los cuatro criterios)	Patrón de PROBABLE NIU	Patrón de POSIBLE NIU (Los tres criterios)	NO patrón de NIU (Alguno de los seis criterios)
•Evidencia de marcada fibrosis / deformación de la arquitectura, +/- panalización con distribución predominantemente subpleural/paraseptal •Afectación parcheada del parénquima pulmonar por fibrosis •Presencia de focos fibroblásticos •Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	•Evidencia de marcada fibrosis / deformación de la arquitectura, +/- panalización •Ausencia de la afectación parcheada o de los focos fibroblásticos, pero no de ambos •Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo •Sólo cambios tipo panalización	• Afectación parcheada o difusa del parénquima pulmonar por fibrosis, con o sin inflamación intersticial • Ausencia de otros criterios de NIU (ver columna Patrón NIU) • Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	•Membranas hialinas •Neumonía organizativa •Granulomas •Marcado infiltrado celular inflamatorio intersticial además de la panalización •Cambios centrados predominantes en las vías aéreas •Otras características sugestivas de un diagnóstico alternativo



Biopsia NEUMONIA INTERSTICIAL USUAL



Fibrosis pulmonar... ¿Idiopática?

- ✓ Exposiciones laborales/ Ambientales/Aficiones
- ✓ Fármacos (www.pneumotox.com)
- ✓ Radioterapia
- ✓ Enfermedades sistémicas
- ✓ Patologías asociadas

Entidades clínicas que se asocian con el cuadro histológico de neumonía intersticial usual

Fibrosis pulmonar idiopática
Enfermedades del colágeno
Enfermedad pulmonar intersticial por fármacos
Alveolitis alérgica extrínseca crónica
Asbestosis
Síndrome de Hermansky-Pudlak

Desafíos en el diagnóstico diferencial

- NII → NINE
- CTD (puede ser precedida por EPID)
- Hypersensitivity pneumonitis
- Sarcoidosis
- Otras: asbestosis; fármacos;...

Estadio avanzado de una alveolitis alérgica extrínseca - fuentes alérgénicas ocultas-



Pulmón de criador de aves: sin cría de aves:
alérgenos de periquito pueden persistir durante mucho tiempo



Alveolitis alérgica extrínseca de alimentos para peces
alérgenos proteínas de insectos en los alimentos



Edredón de plumas

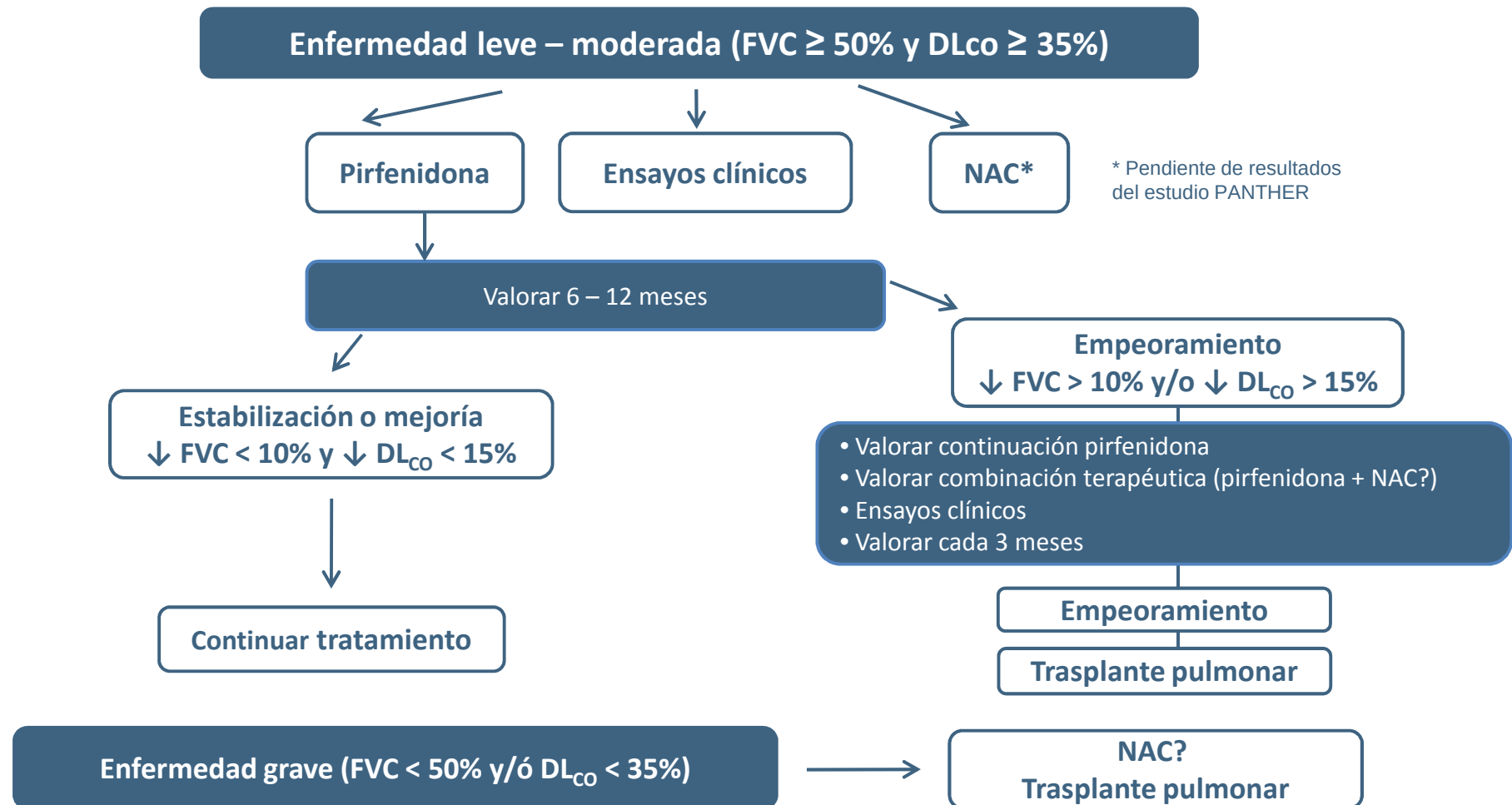
Complicaciones y Comorbilidades

- Exacerbación aguda
- Hipertensión pulmonar
- Enfisema pulmonar
- Reflujo gastroesofágico
- Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
- Carcinoma broncogénico
- Otras complicaciones: enfermedad coronaria, enfermedad tromboembólica venosa, neumotórax

Recomendaciones terapéuticas 2013

Agente	Mecanismo de Acción	Recomendaciones
Recomendado en pacientes seleccionados		
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti TGFβ 1	Si, recomendación débil
NAC en monoterapia	Antioxidante	No, recomendación débil
No recomendados		
Esteroides + Azatioprina + NAC	Inmunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulación	Anticoagulante	No utilizar
Bosentan	Antagonismo dual del receptor de la endotelina	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Inmunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Inmunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferación/síntesis de colágeno	No utilizar
Ciclosporina	Inmunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti TNF alfa	No utilizar
Interferon gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar
Ambrisentán	Antagonista selectivo receptor endotelina A	No utilizar

Algoritmo terapéutico 2013



PIRFENIDONA

- Pirfenidona a dosis 2403 mg/día
- **Reduce la pérdida de función pulmonar** mostrando diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje predicho de FVC % (datos agrupados **004-006**)
(menor pérdida de la semana 12 a 48 en el 006)
- **Prolonga el tiempo de supervivencia-libre de progresión**, asociándose a una reducción del riesgo de muerte o progresión de la enfermedad.
 - reducción del 36% (004)
 - **26% de reducción** (004+006)
- Buena tolerancia y segura

PIRFENIDONA, primer tratamiento aprobado para los pacientes con FPI leve – moderada en Europa

- La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha concedido la autorización de comercialización de pirfenidona para el tratamiento de la FPI de leve a moderada el 28 de febrero de 2011. Actualmente disponible en varios países europeos.
- Indicado en pacientes con FPI **leve-moderada** que fueron caracterizados en los estudios fase III con los siguientes criterios funcionales:
 - FVC > 50% del predicho**
 - DLCO > 35% del predicho**
 - 6MWT distancia > 150 metros**
- Estudio ASCEND **PIPF – 016** (n=500) (USA. Latinoamérica)
- Estudio abierto **RECAP (PIPF-012)** (n=630)
- Uso compasivo gratuito en España y Europa (**NPP**).
- Estudio postcomercialización (**PIPF – 025. Estudio PASSPORT**). Centros = 100.

Otros fármacos en investigación

Otros fármacos en ensayo clínico:

- ▶ Finalizados : Nintedanib, NAC
- ▶ Otros fármacos: anticuerpo anti-IL13/–IL4 (SAR156597), antagonista AT1 de la angiotensina-II (losartan), ac. anti-integrina $\alpha v \beta 6$ (STX-100), colágeno V (IW-001), ac. anti-IL13 (QAX576), antagonista del CGF (FG-3019), anticuerpo anti-LOXL2 o GS-6624 (AB0024), proteína recombinante pentraxin-2 (PRM-151), y sirolimus

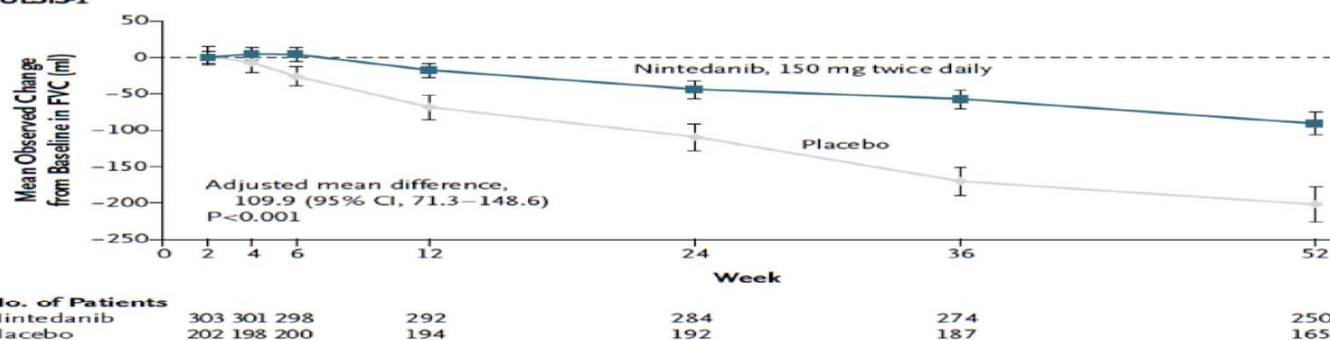
Fármacos en fase pre-clínica:

- ▶ Anticuerpo anti-TGF- $\beta 1$ (CAT-192), HGF, prostaglandina-E2 (PGE-2)

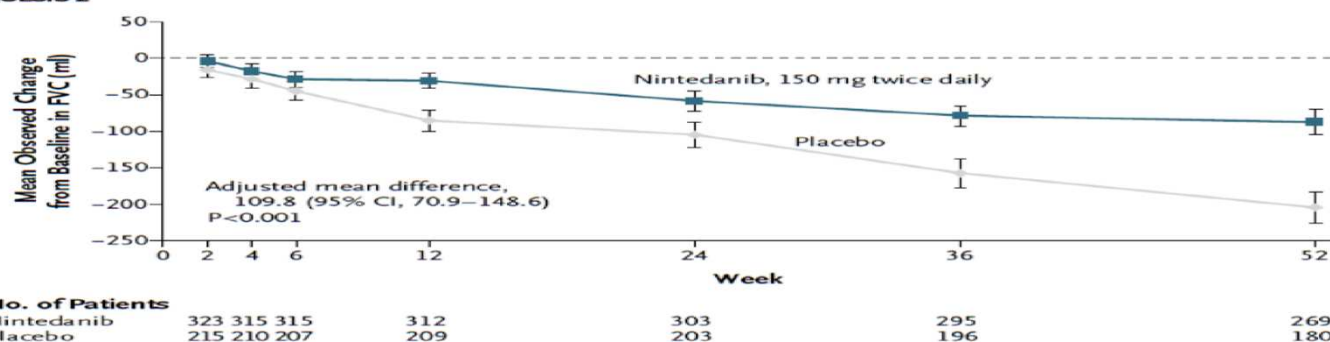
Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Arata Azuma, M.D., Ph.D., Kevin K. Brown, M.D., Ulrich Costabel, M.D., Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Kevin R. Flaherty, M.D., David M. Hansell, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Dong Soon Kim, M.D., Martin Kolb, M.D., Ph.D., Andrew G. Nicholson, D.M., Paul W. Noble, M.D., Moisés Selman, M.D., Hiroyuki Taniguchi, M.D., Ph.D., Michèle Brun, M.Sc., Florence Le Maulf, M.Sc., Mannaïg Girard, M.Sc., Susanne Stowasser, M.D., Rozsa Schlenker-Herceg, M.D., Bernd Disse, M.D., Ph.D., and Harold R. Collard, M.D.,
for the INPULSIS Trial Investigators*

B INPULSIS-1



D INPULSIS-2



Tratamiento no farmacológico

Oxigenoterapia domiciliaria

- Sin datos concretos. Indicaciones extrapoladas de los estudios de EPOC. Indicada en:
 - Hipoxemia mantenida en reposo ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$)
 - $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ al finalizar PM6M

Rehabilitación respiratoria

Trasplante pulmonar

- Único tratamiento de la FPI evolucionada que mejora la capacidad funcional y mejora la supervivencia

Tratamiento complicaciones y comorbilidades

Cuidados paliativos

Trasplante pulmonar

- Edad inferior a 65 años
- Enfermedad pulmonar avanzada en clase funcional III-IV
- Esperanza de vida menor de 1,5 - 2 años
- Ausencia de contraindicaciones

Supervivencia en FPI (registro internacional)

75% al año, 50% a los 5 años, 26% a los 10 años

Equipos de trasplante en España

Centro	Comunidad	Provincia
Hospital Reina Sofía	Andalucía	Córdoba
Hospital Marqués de Valdecilla	Cantabria	Santander
Hospital General de la Vall d' Hebron	Cataluña	Barcelona
Hospital Universitario La Fe	Comunidad Valenciana	Valencia
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo	Galicia	A Coruña
Clínica Puerta de Hierro	Comunidad de Madrid	Madrid
Hospital Universitario 12 de Octubre	Comunidad de Madrid	Madrid

Novedades en FPI - 2014

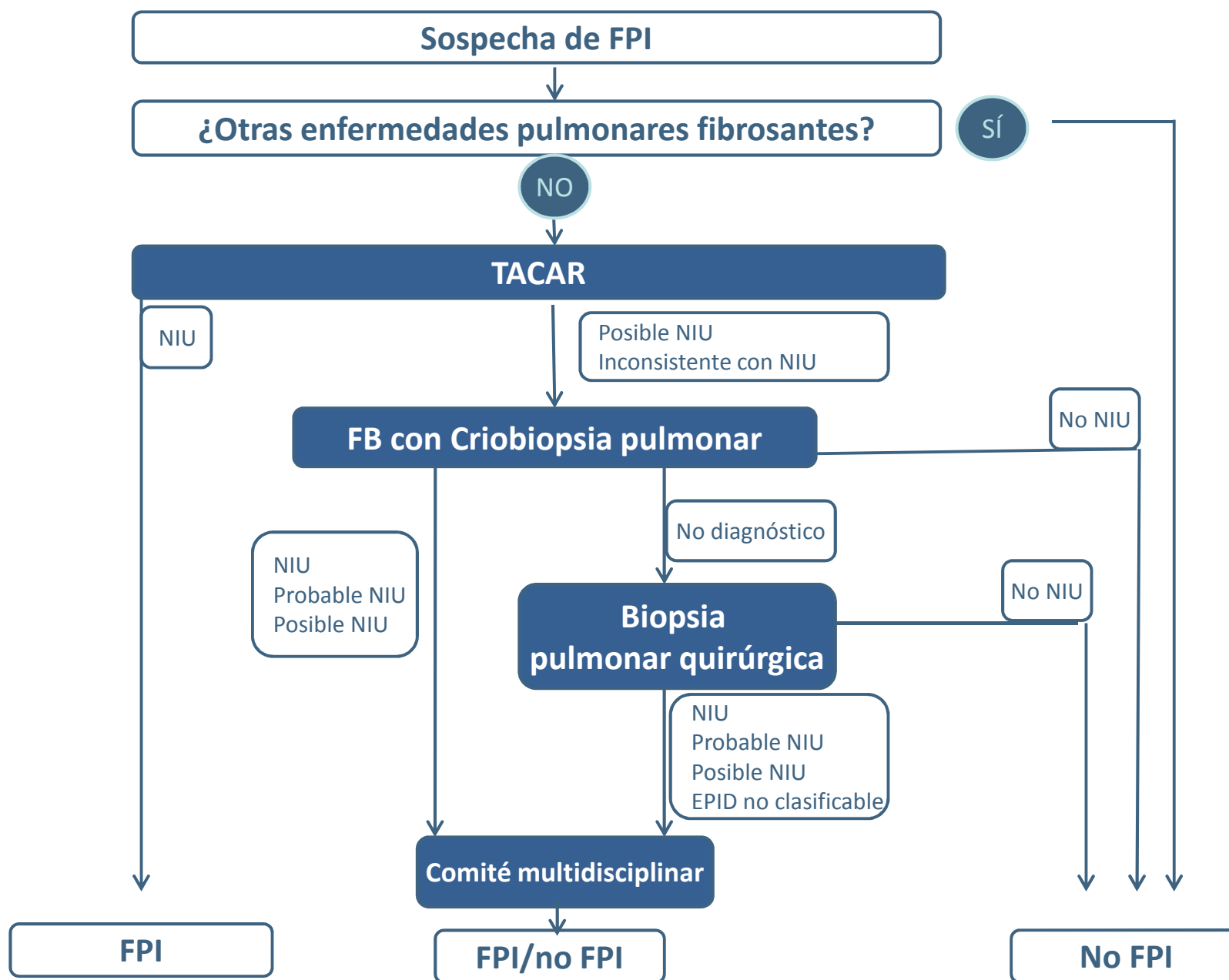
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Talmadge E. King, Jr., M.D., Williamson Z. Bradford, M.D., Ph.D.,
Socorro Castro-Bernardini, M.D., Elizabeth A. Fagan, M.D.,
Ian Glaspole, M.B., B.S., Ph.D., Marilyn K. Glassberg, M.D., Eduard Gorina, M.D.,
Peter M. Hopkins, M.D., David Kardatzke, Ph.D., Lisa Lancaster, M.D.,
David J. Lederer, M.D., Steven D. Nathan, M.D., Carlos A. Pereira, M.D.,
Steven A. Sahn, M.D., Robert Sussman, M.D., Jeffrey J. Swigris, D.O.,
and Paul W. Noble, M.D., for the ASCEND Study Group*





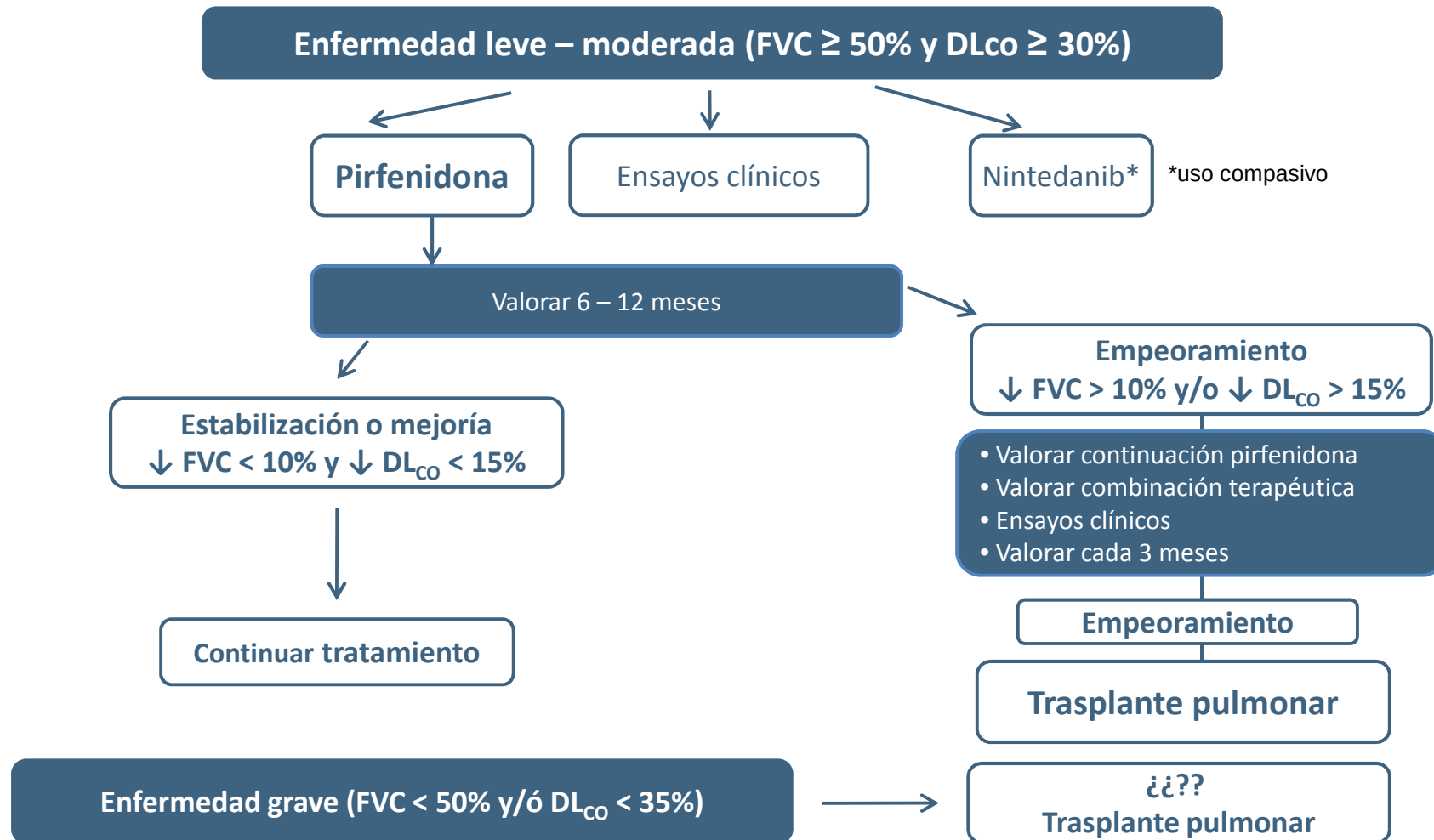
Recomendaciones terapéuticas 2013

Agente	Mecanismo de Acción	Recomendaciones
Recomendado en pacientes seleccionados		
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti TGF β 1	Si, recomendación débil
NAC en monoterapia	Antioxidante	No, recomendación débil
No recomendados		
Esteroides + Azatioprina + NAC	Inmunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulación	Anticoagulante	No utilizar
Bosentan	Antagonismo dual del receptor de la endotelina	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Inmunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Inmunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferación/síntesis de colágeno	No utilizar
Ciclosporina	Inmunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti TNF alfa	No utilizar
Interferon gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar
Ambrisentán	Antagonista selectivo receptor endotelina A	No utilizar

Recomendaciones terapéuticas 2014

Agente	Mecanismo de Acción	Recomendaciones
Recomendado en pacientes seleccionados		
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti TGFβ 1	Si, recomendación fuerte
Nintedanib	Inhibidor tyrosinkinasa	Pendiente aprobación
No recomendados		
Esteroides + Azatioprina + NAC	Inmunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulación	Anticoagulante	No utilizar
Bosentan	Antagonismo dual del receptor de la endotelina	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Inmunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Inmunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferación/síntesis de colágeno	No utilizar
Ciclosporina	Inmunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti TNF alfa	No utilizar
Interferon gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar
Ambrisentán	Antagonista selectivo receptor endotelina A	No utilizar
NAC en monoterapia	Antioxidante	No utilizar

Algoritmo terapéutico 2014



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL



A New Hope for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

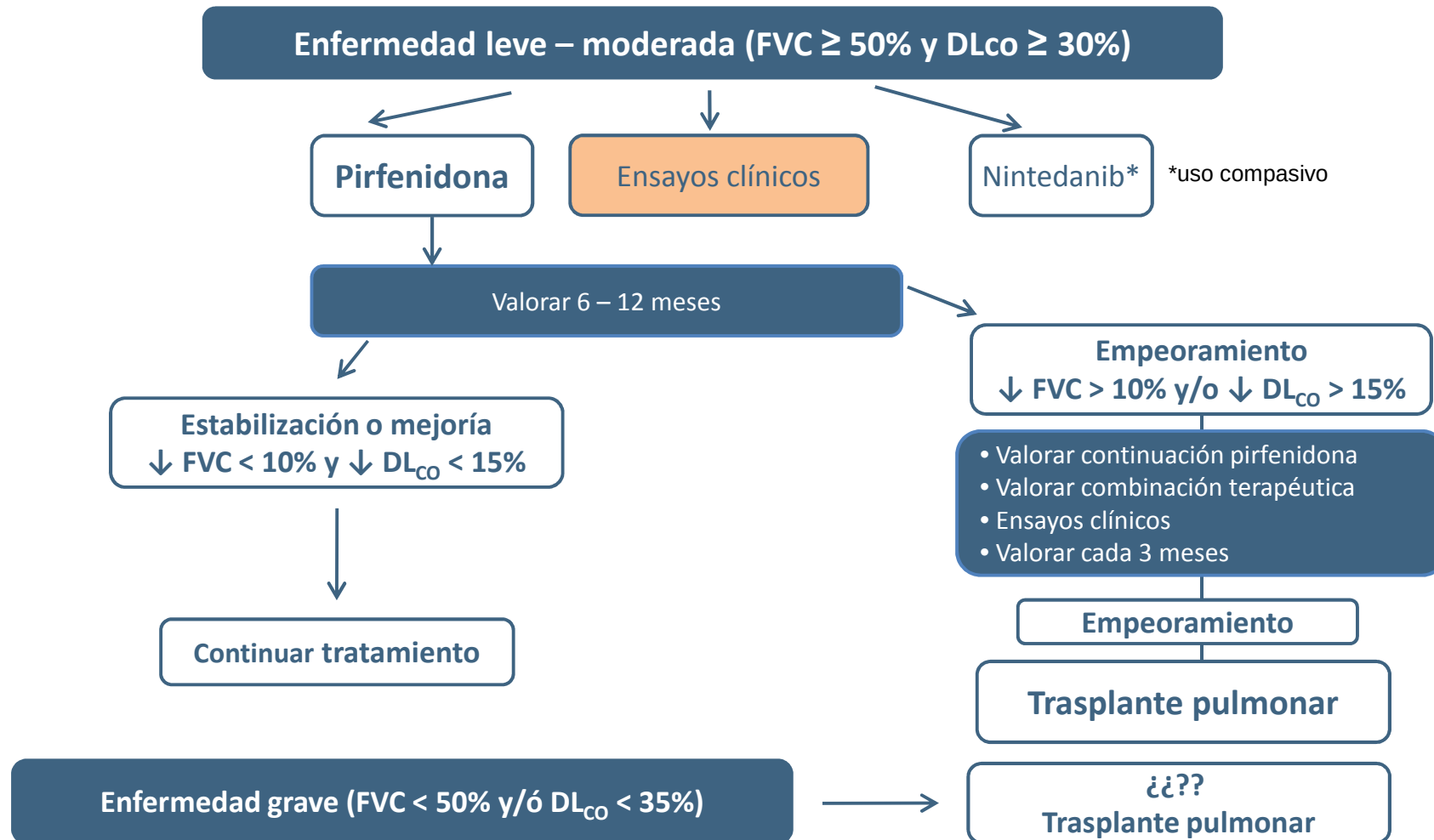
Gary M. Hunninghake, M.D., M.P.H.

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org on May 26, 2014. For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Algoritmo terapéutico 2014



Ensayo clínico GS-US-322-0207

Gilead Sciences, Inc.

- Estudio **FASE 2**: randomizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de **GS- 6624** (Simtuzumab) en sujetos con FPI.
- **SIMTUZUMAB** : Anticuerpo monoclonal humanizado antifibrótico frente a Lysyl Oxidase Like-2 (LOXL2).
- **LOXL2**: Impulsor directo de la fibrogénesis . Secretado por fibroblastos activados.
- Estado: en reclutamiento

Ensayo clínico GB28547

Roche

- Estudio **FASE 2**: controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado para valorar la eficacia y seguridad de **RO5490255** (Lebrikizumab) en pacientes con FPI.
- **LEBRIKIZUMAB**: Anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la IL-13 soluble.
- **IL-13**: Inductor de fibrosis tisular. Expresión y actividad elevada en pacientes con FPI. Niveles elevados de IL13 y receptores de IL13 en muestras de biopsia pulmonar y LBA en pacientes con FPI comparado con controles normales
- Estado: en reclutamiento.

Future Directions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Research: An NHLBI Workshop Report

Timothy S. Blackwell¹, Andrew M. Tager², Zea Borok³, Bethany B. Moore⁴, David A. Schwartz⁵, Kevin J. Anstrom⁶, Ziv Bar-Joseph⁷, Peter Bitterman⁸, Michael R. Blackburn⁹, William Bradford¹⁰, Kevin K. Brown⁵, Harold A. Chapman¹¹, Harold R. Collard¹¹, Gregory P. Cosgrove⁵, Robin Deterding⁵, Ramona Doyle¹², Kevin R. Flaherty⁴, Christine Kim Garcia¹³, James S. Hagood¹⁴, Craig A. Henke⁸, Erica Herzog¹⁵, Cory M. Hogaboam⁴, Jeffrey C. Horowitz⁴, Talmadge E. King, Jr.¹¹, James E. Loyd¹, William E. Lawson¹, Clay B. Marsh¹⁶, Paul W. Noble¹⁷, Imre Noth¹⁸, Dean Sheppard¹¹, Julie Olsson¹², Luis A. Ortiz¹⁹, Thomas G. O'Riordan²⁰, Tim D. Oury¹⁹, Ganesh Raghu²¹, Jesse Roman²², Patricia J. Sime²³, Thomas H. Sisson⁴, Daniel Tschumperlin²⁴, Shelia M. Violette²⁵, Timothy E. Weaver²⁶, Rebecca G. Wells²⁷, Eric S. White⁴, Naftali Kaminski⁷, Fernando J. Martinez⁴, Thomas A. Wynn²⁸, Victor J. Thannickal²⁹ and Jerry P. Eu³⁰

Áreas prioritarias de investigación

1. Biología del daño del epitelio alveolar y reparación anormal.
2. Papel de la matriz extracelular.
3. Modelos preclínicos.
4. Papel de la inflamación y la autoinmunidad.
5. Determinantes genéticos, epigenéticos y ambientales.
6. Traslación al diagnóstico y tratamiento.

FPI: Tratamiento futuro

Combinación de estrategias terapéuticas

Asociación – sinergismo fármacos antifibróticos
Trabajos en terapia celular y génica
Regeneración pulmones *in vitro*
Nuevos fármacos antifibróticos...

Identificación de distintos fenotipos de FPI

Identificación perfil genético – terapia individualizada



XXXV

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014

Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

