



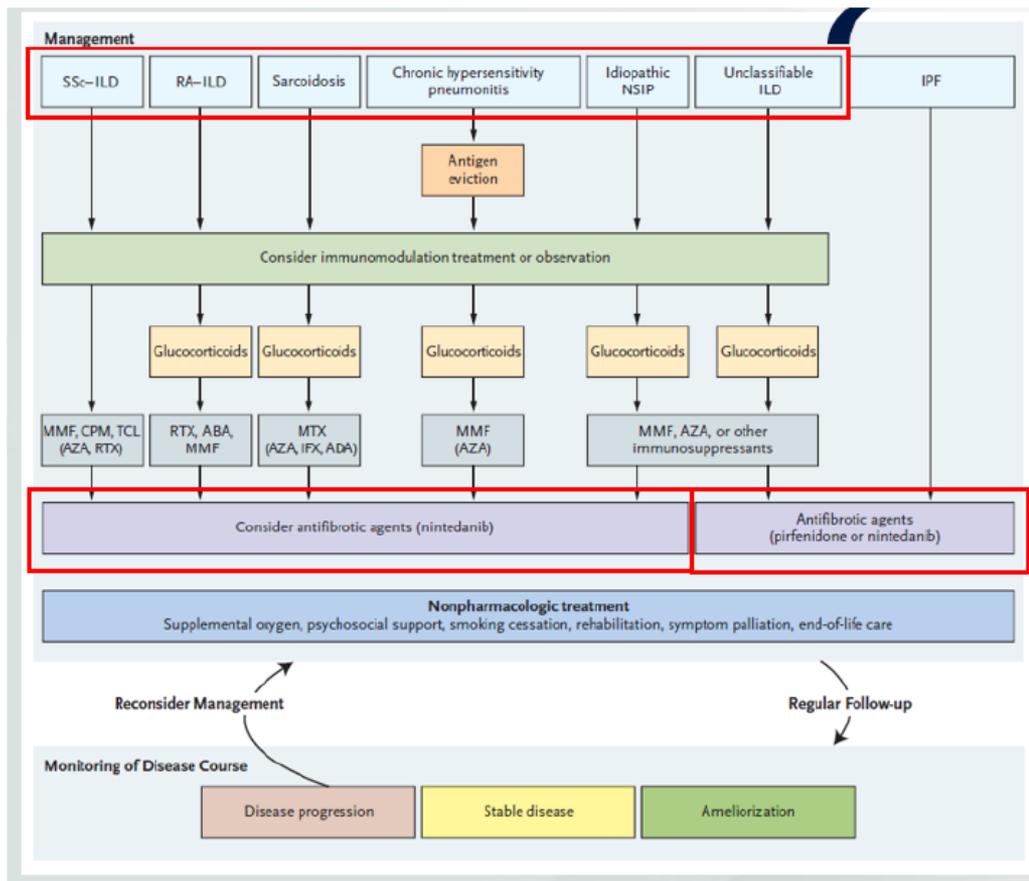
# ReFORMÚLaTE

**Taller Grupo NEUMO:  
El reto de la Enfermedad Pulmonar  
Intersticial Difusa: más allá de la  
Fibrosis Pulmonar Idiopática**

**“Manejo farmacológico de la EPID”**

**MARTA CALVIN LAMAS**

*Servicio de Farmacia / F.E.A. / Complejo Hospitalario Universitario A Coruña*



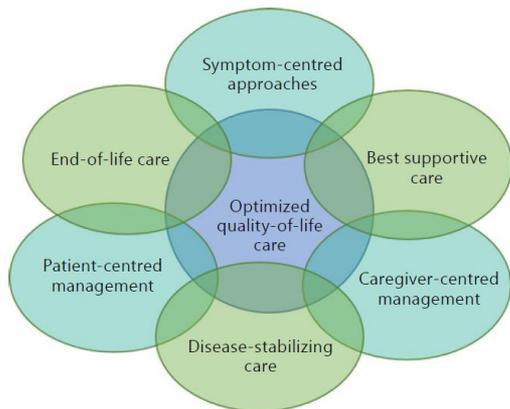
Diagnóstico de la EPI Fibrótica



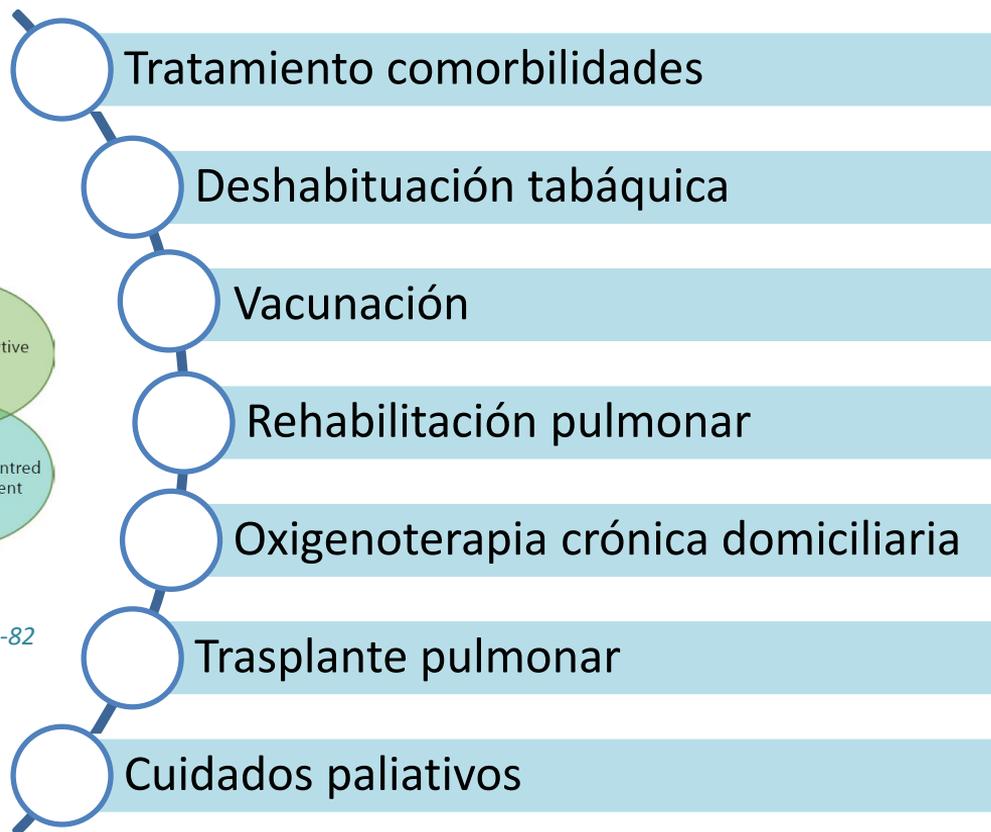
Tratamiento de la Enfermedad de Base  
1ª Línea: Terapia inmunosupresora



Progresión a 1ª Línea  
2ª Línea: Fármacos antifibróticos



*Wuyts WA et al. Respiration 2020;99:73-82*



## Manejo general FPI

*León-Román F, Valenzuela C, Molina M. Med Clín 2022; 159: 189–194*

**Manejo  
general  
FPI**

## Aspecto emocional

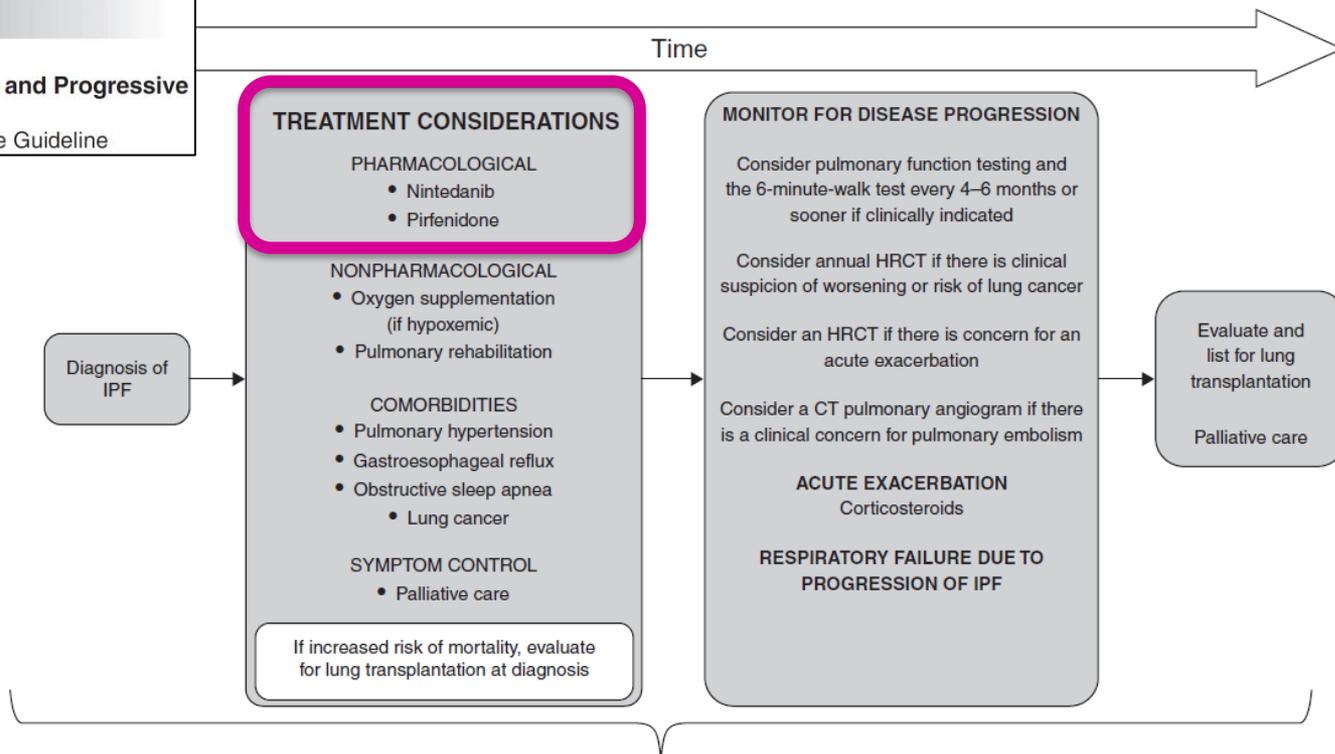


**DON'T  
FORGET!**

*León-Román F, Valenzuela C, Molina M. Med Clín 2022; 159: 189–194*

## AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

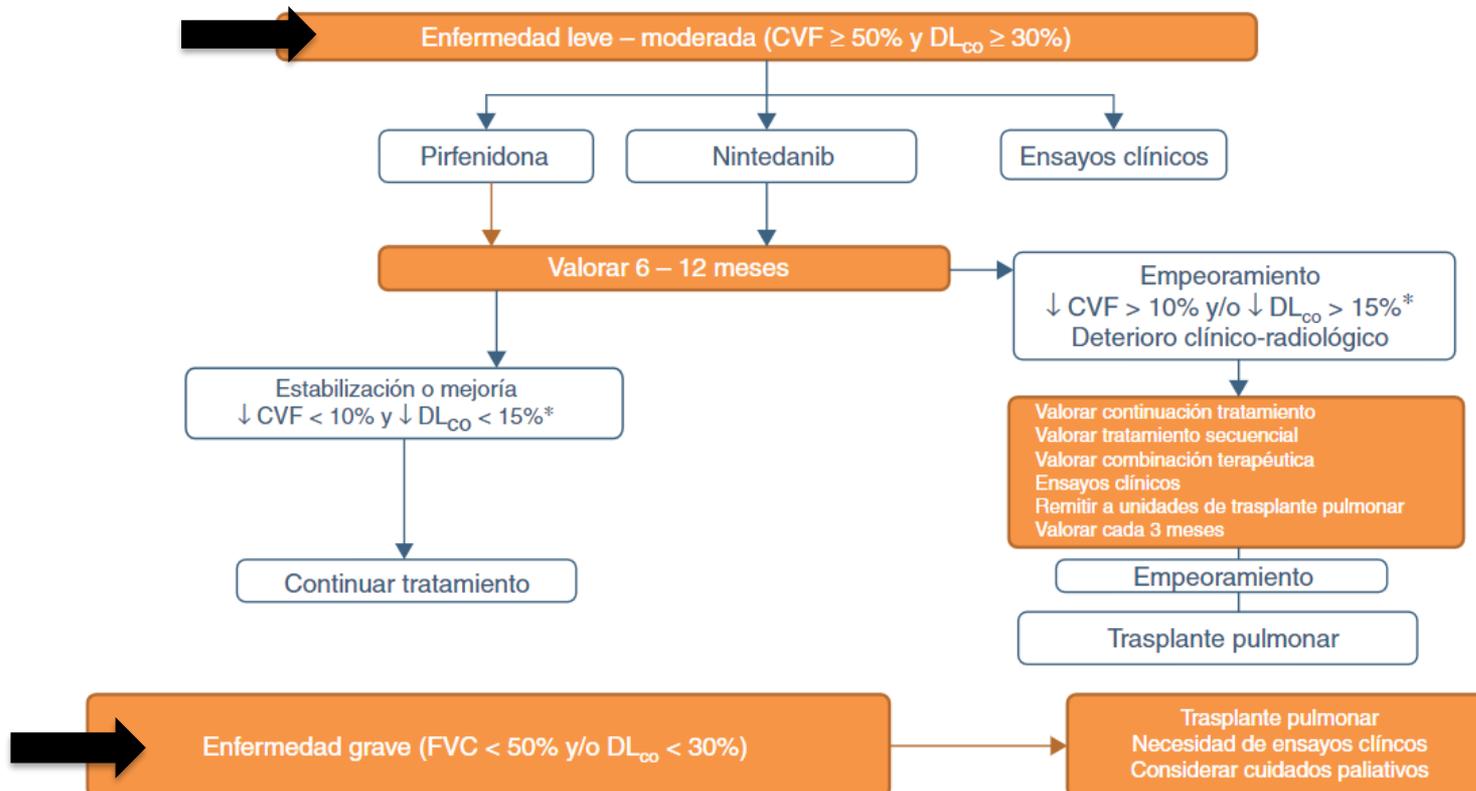
### Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline



Patients should be made aware of available clinical trials for possible enrollment at all stages

Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205 (9): e18–e47

## Algoritmo terapéutico de la FPI (Normativa SEPAR 2017)



Xaubet A et al. Arch Bronconeumol 2017; 53(5): 263-69

## Tratamiento farmacológico FPI: Nintedanib, Pirfenidona

- ↓deterioro CVF de forma significativa
- ↓eventos respiratorios, hospitalización y exacerbaciones
- mejorar supervivencia

Indicado iniciar trat.  
al diagnóstico en pac.  
CVF>50%

Pacientes con función  
pulmonar conservada:  
beneficio similar en los  
subanálisis de los EC

Controversia acerca del inicio de  
trat en sujetos con enf. avanzada  
(CVF<50% y/o DLCO<35%) por su  
exclusión de los EC



Nuevas evidencias sugieren beneficio  
similar en el enlentecimiento de la  
progresión respecto a individuos con  
afectación leve-moderada

## Exacerbación aguda FPI

### Def.

- Empeoramiento clínico significativo de la enfermedad sin un claro desencadenante

### Supervivencia

- 3-4 meses posterior al evento

### Criterios diagnósticos

- Diag. previo o concurrente de FPI, ↑disnea últimos 30 días, presencia de consolidaciones o patrón en vidrio deslustrado sobre patrón NIU preexistente y exclusión otras causas

### Causas

- Idiopática o desencadenada por procesos infecciosos, fármacos o cirugías

### Tratamiento

- **CORTICOIDES, bolos Metilprednisolona 500-1.000 mg/día vs mg/Kg con pauta descendente post., antibióticos amplio espectro, HBPM a dosis profilácticas, manejo disnea y O2 según requerimientos del paciente**

### Ventilación

- Guías: se posicionan de forma débil en contra del uso de VMI (↑mortalidad). Alternativa: VMNI y OAF

*León-Román F, Valenzuela C, Molina M. Med Clín 2022; 159: 189–194*

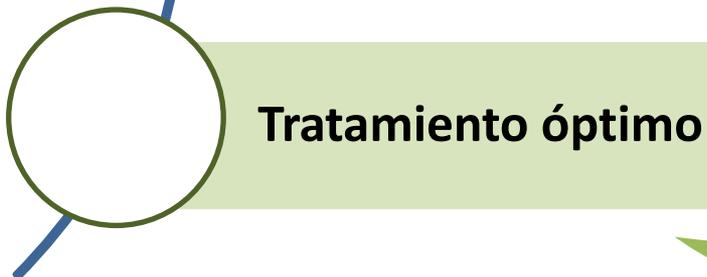
## Seguimiento FPI



Seguimiento estrecho e individualizado:  
síntomas, función respiratoria, calidad de  
vida y tolerancia al ejercicio



↓ CVF  $\geq$  10%  
↓ DLCO  $\geq$  15%  
↓ PM6M > 50 m  
Empeoramiento de la disnea  
↑ fibrosis en TCAR de tórax



Enfoque multidimensional:  
tratamiento farmacológico +  
cuidados de apoyo.

*Wuyts WA et al. Respiration 2020; 99:73-82*

**AMERICAN THORACIC SOCIETY  
DOCUMENTS**

**Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive  
Pulmonary Fibrosis in Adults**  
An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

# Guía ATS/ERS/JRS/ALAT 2022

## 1/ Actualización FPI

- **Recomendación condicional *en contra* del uso de antiácidos y cirugía antirreflujo para mejorar los síntomas respiratorios** (muy baja calidad de la evidencia)
- ***Futuro***: evaluar terapias combinadas y optimizar estrategias para abordar calidad de vida, trat. de comorbilidades, actividad física, bienestar emocional y cuidados paliativos

## 2/ Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205 (9): e18–e47

## Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

### Neumonías intersticiales idiopáticas (NII)

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Neumonía intersticial aguda (NIA)

Neumonía intersticial no específica (NINE)

Bronquiolitis respiratoria/EPID (BR/EPID)

Neumonía intersticial descamativa (NID)

Neumonía organizada criptogenética (NOC)

Neumonía intersticial linfocítica (NIL)

### De causa conocida o asociadas

Asociadas a enf. del colágeno (ETC)

Artritis Reumatoide

Esclerosis sistémica

...

Neumoconiosis

Inducidas por fármacos y radioterapia

Neumonitis por hipersensibilidad (NH)

Asociadas a enf. hereditarias (enf. de Hermansky-Pudlak ...)

### Primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas

Sarcoidosis

Proteinosis alveolar

Microlitiasis alveolar

Linfangioleiomiomatosis

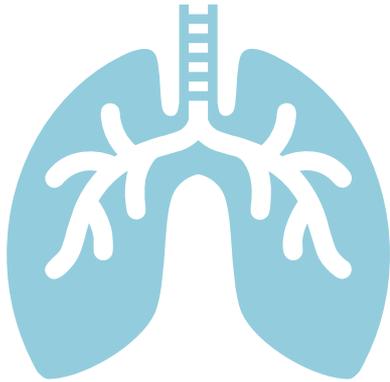
Eosinofilia pulmonares

Histiocitosis X

Amiloidosis

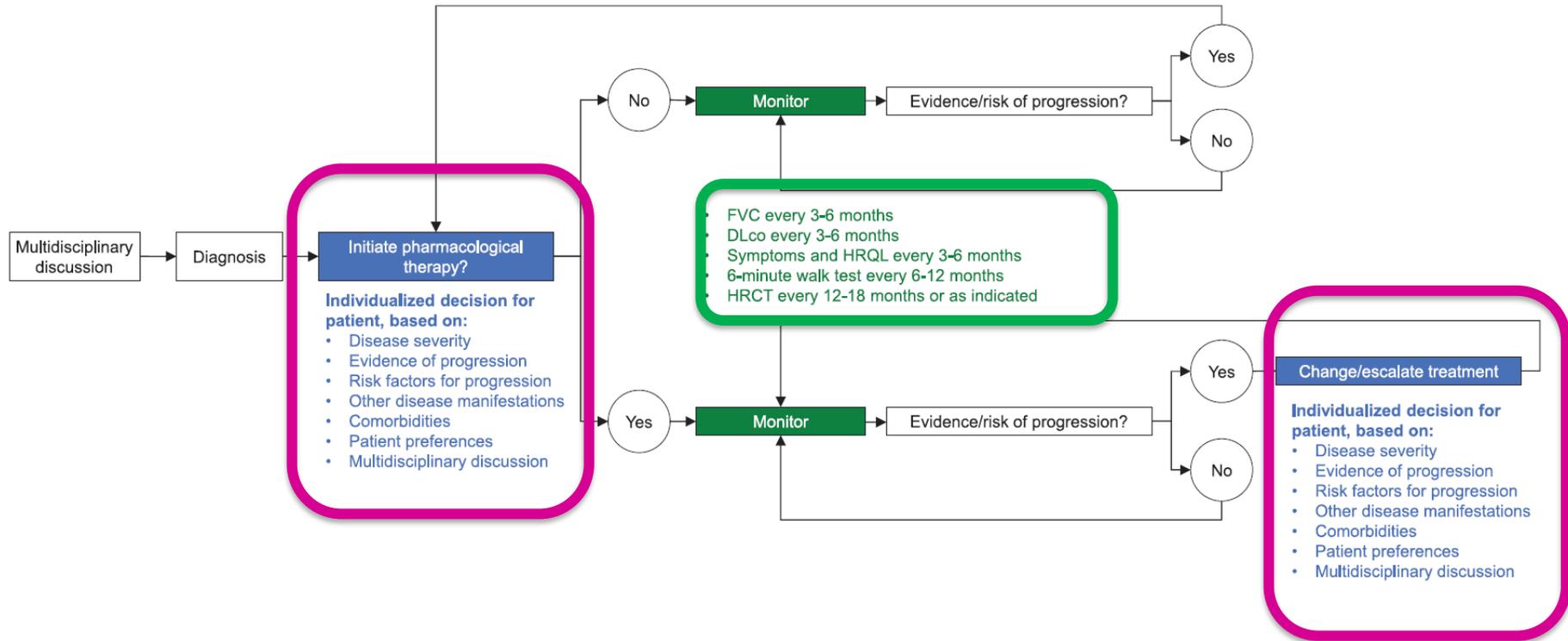
Otras entidades

*Adaptado de Marcos PJ, Montero C, Otero I. Galicia Clin 2013; 74(1):13-22*



- ✓ La clasificación de las EPI es importante para orientar el tratamiento
  
- ✓ Las **EPI no-FPI** disponen de opciones de **trat. inmunomodulador debido a su componente inflamatorio**: corticosteroides, mofetil micofenolato, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, rituximab
  - ✓ Inmunosupresión:
    - piedra angular del tratamiento
    - distintos niveles de evidencia para cada fármaco en cada EPI específica

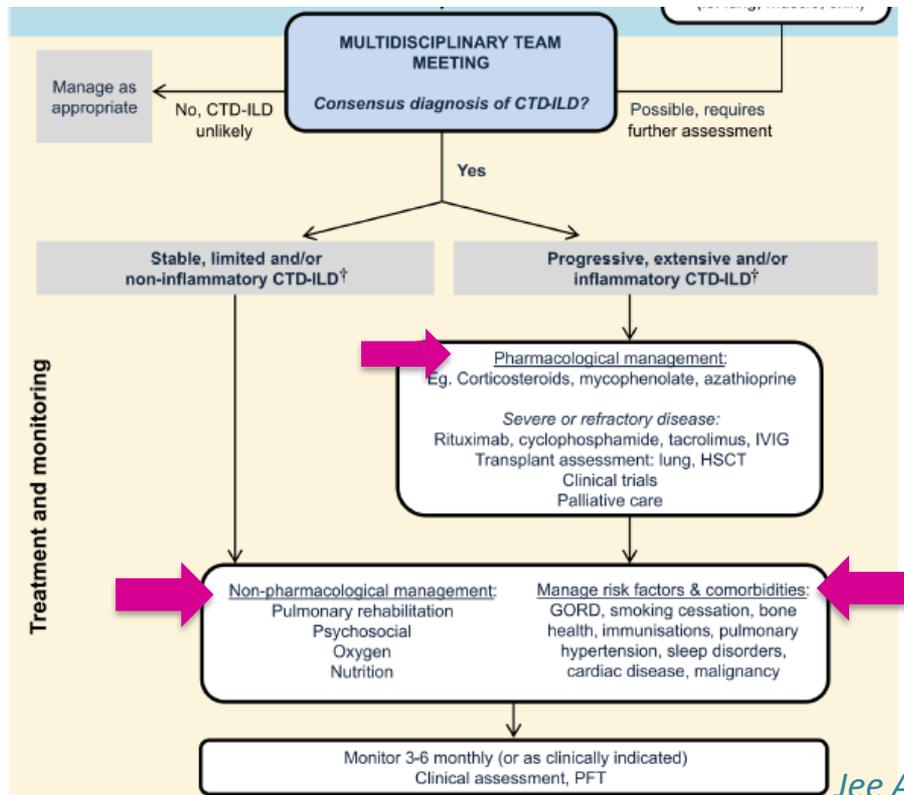
## Proposed approach to monitoring and management of non-IPF fibrosing ILDs



Nambiar AM et al. Ther Adv Respir Dis 2021, Vol. 15: 1–13

## Manejo de la EPI-ETC

AR, ES, miopatías inflamatorias (dermato/polimiositis), EMTC, síndr. Sjögren, LES



Treatment and monitoring

Jee AS et al. Respirology 2021; 26: 23-51

## Manejo de la EPI-ETC

### AR, ES, miopatías inflamatorias (dermato/polimiositis), EMTC, síndr. Sjögren, LES



Med.	Dosis
CS	Inicio: 0,5 mg/Kg/día (reducir a 10-20 mg/d)
AZA	2-2,5 mg/kg/d (TPMT normal)
MMF	Inicio: 500 mg/12h hasta 2-3 g/día
CFM	600 mg/m <sup>2</sup> , máx. 1000 mg/mes máx. 6 meses
TAC	Inicio: 1 mg/12h Niveles: 5-8 ng/mL
RTX	Inicio: 1g/2sem Mant.: 1 g/6-12 meses
MTX	Inicio: 5-15 mg/sem escalar 5mg/mes hasta máx. 25-30 mg/sem

*See AS et al. Respirology 2021; 26: 23-51*

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org

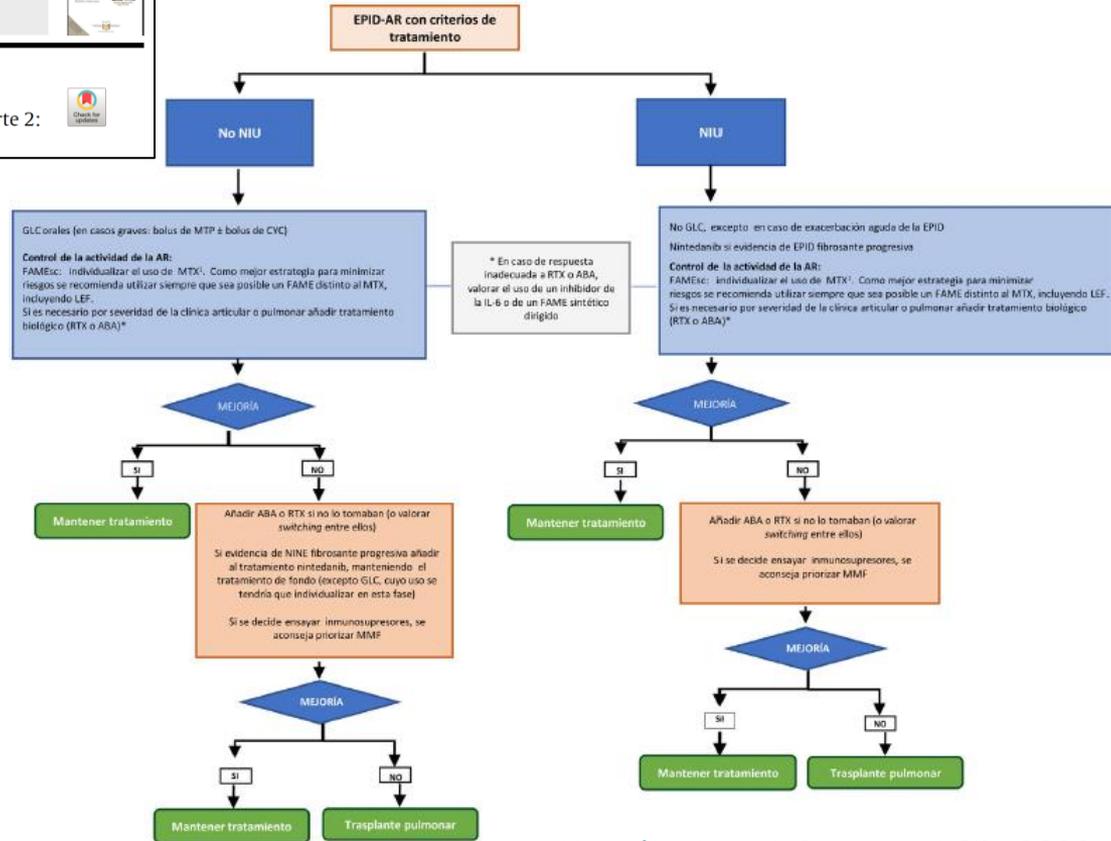


Artículo especial

Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento



## EPID-AR



Narváez J et al. Reumatol Clin 2022; 18: 501-12

Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Médico  
de Reumatología

## Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)

Artículo especial

Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento



## EPID-AR

- Clarifica la seguridad de MTX y LEF, de los FAME biológicos y de los FAMEsd.
- **Riesgo real de neumonitis aguda inducida por el MTX: bajo (0,3%)**  
Neumonitis por MTX: sobrediagnosticada.
- LEF: med. seguro en pac. con EPID-AR que no tengan ascendencia asiática.
- **ABA y RTX: biológicos de 1ª elección por su seguridad.** Además, existen estudios abiertos que demuestran que estabiliza e incluso mejora la función respiratoria y los hallazgos en la TCAR en 2/3 pacientes, particularmente con un patrón radiológico no fibrótico.
- **Nintedanib:** formas fibrosantes de EPID-AR (NIU y NINE fibrótica), preferentemente en combinación con el trat. de fondo de la enfermedad.
- Patrón NIU responde menos al trat. y tiene un pronóstico peor.

*Narváez J et al. Reumatol Clin 2022; 18: 501-12*

## EPID-ES

- Formas de presentación:
  - Esclerosis cutánea limitada (35% pac. desarrollan EPID fibrótica)
  - Esclerosis difusa (53% EPID fibrótica)
- Patrón más frecuente: NINE (80-90%), NIU (10-20%)



### Tratamiento farmacológico

- Basado en inmunosupresores.
- No recomendadas dosis altas de CS (riesgo de efectos adversos a nivel renal)
- 1ª elección: MMF (similar eficacia a ciclofosfamida con mejor perfil de seguridad)
- Enfermedad refractaria: rituximab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib for Systemic Sclerosis–  
Associated Interstitial Lung Disease

## EPID-ES

**Indicación aprobada**  
**No financiado**

- **Estudio SENSCIS:** EC doble ciego controlado con placebo para investigar eficacia y seguridad de **NINTEDANIB en EPID-ES.**
- Variable 1<sup>aria</sup>: tasa anual de disminución de la CFV a las 52 semanas.
- Variables 2<sup>arias</sup> clave: Rodnan skin score and SGRQ en semana 52.
- **576 pac:** 51.9% ES cutánea difusa y 48.4% tomando MMF.



- **Eficacia:**
  - Tasa anual de disminución CVF: -52,4mL con nintedanib vs -93,3mL con placebo; diferencia 41 mL; 95% [IC], 2,9 a 79,0; p=0,04.
  - No beneficio clínico para otras manifestaciones de la ES.
- **Seguridad:** perfil similar al observado en FPI.

*Distler O et al. N Engl J Med 2019; 380: 2518-28*

# Neumonías intersticiales idiopáticas

## FPI, NINE, BR-EPID, NID, NOC, NIA, NIL, FEPPi, NII inclasificable

### Neumonía intersticial no específica (NINE)

- Neumonía intersticial crónica e “inespecífica”: no presenta las características histopatológicas que caracterizan a otras neumonías intersticiales (NIU, NID...)
- Patrón NINE: frecuente en EPI secundaria a ETC
- Mayoritariamente idiopática pero puede estar relacionada con infección VIH, NH, asociada a fármacos...

#### Asociada a fármacos o exp. inhal.

- Eliminar exposición

#### Secundaria a ETC conocida

- Trat. específico para ETC

#### Tratamiento NINE

- **Depende de: etiología, gravedad y velocidad de progresión**



**NINE moderada-grave:**  
**prednisona 0,5-1 mg/Kg/d**  
(máx. 60 mg/día) x 1mes,  
después ↓ hasta 5-10 mg/día  
x 6-9 meses e intentar  
suspender al año

Algunos pacientes tras  
3-6 meses con CS: **MMF/AZA**

*Velasco-Alvarez D et al. Medicine 2022; 13:3679-80*

## Neumonitis por hipersensibilidad (NH)

Presencia de fibrosis pulmonar en la TCAR:  
importantes implicaciones para pronóstico y el trat.

Identificar y eliminar el agente causal

Iniciar trat si empeoramiento clínico, funcional y radiológico tras retirar exposición  
1ª elección: CS

**Prednisona**  
**0,5-1 mg/Kg/día**

Si enf. refractaria/EA:  
añadir MMF/AZA  
(pac. con caract. inflamatorias responden mejor a inmunosupr.)

No se ha demostrado que frenen la fibrosis pulmonar

*Pintado Cort B et al. Medicine 2022; 13(64): 3798-38,2*

# Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

**Fibrosis pulmonar progresiva**  
**EPID fibrótica progresiva**  
**Fenotipo fibrosante progresivo**



**Característica clínica evolutiva común para diferentes tipos de EPID fibrótica:**

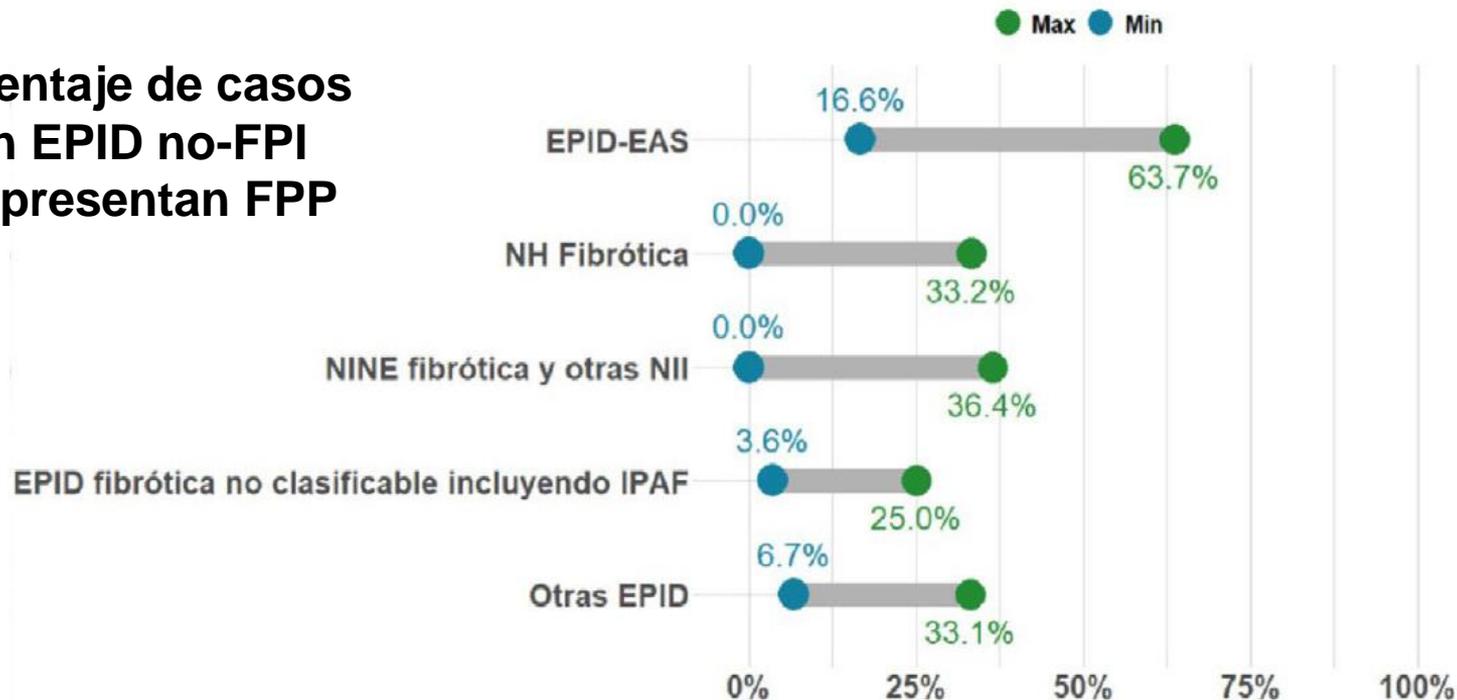
- **FPI**
- **EPID fibróticas no-FPI:** progresan a pesar del trat. instaurado en función del origen y comparte rasgos clínicos, pronósticos e incluso patogénicos con la FPI

***Presenta al menos 2 de los siguientes criterios:***

- Empeoramiento de los síntomas respiratorios (tos/disnea)
- Disminución CVF $\geq$ 5% y/o disminución DLCO $\geq$ 10%
- Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad

## Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

**Porcentaje de casos  
con EPID no-FPI  
que presentan FPP**



Molina-Molina M et al. Arch Bronconeumol 2022; 58:418-34

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing  
Interstitial Lung Diseases

## Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

- **Estudio INBUILD:** fase 3, doble ciego, controlado con placebo, investigar eficacia y seguridad de **nintedanib en EPI fibrosante fenotipo progresivo**.
- Pac. cumplían criterios para progresión en los últimos 24 meses, CVF $\geq$ 45% y DLCO 30-80%.
- Estratificación según patrón fibrótico en TCAR (NIU, otro): 2 poblaciones coprimarias.
- Variable principal: tasa anual de disminución de CVF a las 52 semanas.
- **663 pacientes** con EPID fibrótica no-FPI.



**Población global:** -80,8 mL/año con nintedanib vs -187,8 mL con placebo, diferencia 107 mL/año (IC 95%, 65,4-148,5, p<0,001)

**Pacientes patrón NIU:** -82.9 mL/año con nintedanib vs -211.1 mL con placebo, diferencia 128,2 mL (95% CI, 70.8-185.6; p<0.001).

No beneficio estadísticamente significativo en variables 2<sup>arias</sup> de calidad de vida, hospitalización por EA-EPI o muerte a las 52 sem.

*Flaherty KR et al. N Engl J Med 2019;381:1718-27*

## Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

Posteriores análisis post hoc de los resultados del estudio INBUILD en función del tipo de EPID diagnosticada, observaron que el enlentecimiento de la progresión, aunque variable, era independiente del tipo de EPID fibrótica evaluada.



*Tratamiento de otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo **en pacientes que han progresado a pesar del tratamiento habitual**, debiendo presentar al menos, 2 de los criterios siguientes para el inicio de tratamiento con nintedanib:*

- *Empeoramiento de los síntomas respiratorios.*
- *Descenso absoluto CVF  $\geq 5\%$  y/o descenso absoluto DLCO  $\geq 10\%$ .*
- *Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad.*

AMERICAN THORACIC SOCIETY  
DOCUMENTS

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive  
Pulmonary Fibrosis in Adults

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

## 1/ Actualización FPI

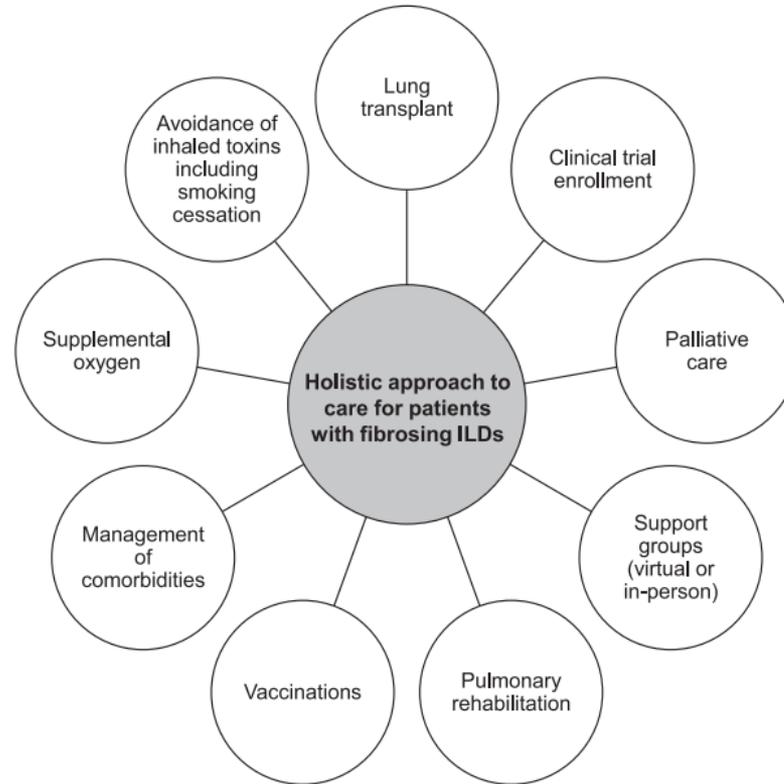
## Guía ATS/ERS/JRS/ALAT 2022

### 2/ Fibrosis pulmonar progresiva (FPP)

- Recomendación condicional para **nintedanib** (baja calidad de la evidencia) en pacientes que han fracasado con el trat. estándar para EPI fibrótica diferente de FPI.
- Necesidad de investigación de eficacia y seguridad de **nintedanib** en **tipos específicos** de EPI no-FPI con FPP.
- Necesidad de investigación de eficacia y seguridad de **pirfenidona** en: EPI no-FPI con FPP **en general y en tipos específicos**.

*Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205 (9): e18–e47*

***Más allá de la  
farmacoterapia: un  
enfoque holístico  
de la atención a los  
pacientes con EPI  
fibrosante***



*Nambiar AM et al. Ther Adv Respir Dis 2021, Vol. 15: 1–13*

**Interstitial Lung Disease**
**Timing of Referral**

- Histopathologic or radiographic evidence of usual interstitial pneumonitis (UIP) or fibrosing non-specific interstitial pneumonitis (NSIP), regardless of lung function.
- Abnormal lung function: forced vital capacity (FVC) <80% predicted or diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) <40% predicted.
- Any dyspnea or functional limitation attributable to lung disease.
- Any oxygen requirement, even if only during exertion.
- For inflammatory interstitial lung disease (ILD), failure to improve dyspnea, oxygen requirement, and/or lung function after a clinically indicated trial of medical therapy.

**Timing of Referral**

- Referral should be made at time of diagnosis, even if a patient is being initiated on therapy, for histopathological usual interstitial pneumonia (UIP) or radiographic evidence of a probable or definite UIP pattern.
  - Any form of pulmonary fibrosis with forced vital capacity (FVC) of < 80% predicted or diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO) < 40% predicted.
  - Any form of pulmonary fibrosis with one of the following in the past 2 years:
    - Relative decline in FVC  $\geq$  10%
    - Relative decline in DLCO  $\geq$  15%
    - Relative decline in FVC  $\geq$  5% in combination with worsening of respiratory symptoms or radiographic progression
  - Supplemental oxygen requirement either at rest or on exertion.
  - For inflammatory ILDs, progression of disease (either on imaging or pulmonary function) despite treatment.
  - For patients with connective tissue disease or familial pulmonary fibrosis, early referral is recommended as extrapulmonary manifestations may require special consideration.
- FOOTNOTE: For patients with concomitant emphysema, FVC may be a less reliable parameter.

**Timing of Listing**

- Decline in FVC >10% during 6 months of follow-up (note: a 5% decline is associated with a poorer prognosis and may warrant listing).
  - Decline in DLCO >15% during 6 months of follow-up.
  - Desaturation to <88% or distance <250 m on 6-minute-walk test or >50 m decline in 6-minute-walk distance over a 6-month period.
  - Pulmonary hypertension on right heart catheterization or 2-dimensional echocardiography.
- Hospitalization because of respiratory decline, pneumothorax, or acute exacerbation.

**Timing of Listing**

- Any form of pulmonary fibrosis with one of the following in the past 6 months despite appropriate treatment:
    - Absolute decline in FVC > 10%
    - Absolute decline in DLCO > 10%
    - Absolute decline in FVC > 5% with radiographic progression.
  - Desaturation to < 88% on 6 MWT or > 50 m decline in 6 MWT distance in the past 6 months
  - Pulmonary hypertension on right heart catheterization or 2-dimensional echocardiography (in the absence of diastolic dysfunction)
  - Hospitalization because of respiratory decline, pneumothorax, or acute exacerbation.
- FOOTNOTE: For patients with concomitant emphysema, FVC may be a less reliable parameter.

## Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation

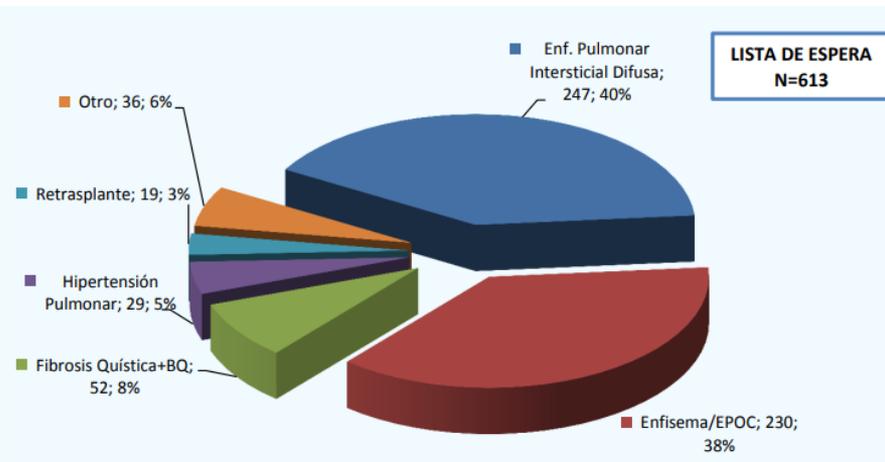
➔ Indicaciones para remitir a un paciente a un centro de Tx pulmonar

➔ Indicaciones para incluir a un paciente en lista de espera para Tx pulmonar

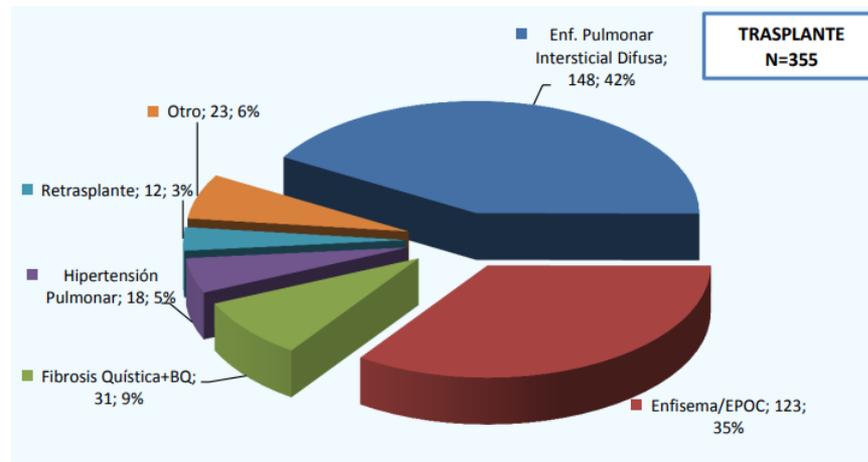
Leard LE et al. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Nov;40(11):1349-1379

## Actividad de donación y trasplante pulmonar. España 2021

### Lista de espera: EPID 40%



### Trasplantes: EPID 42%



<http://www.ont.es/infesp/Memorias/>

## ***Para finalizar ....***

- La FPP es una característica evolutiva que puede ocurrir en diferentes EPID fibróticas.
- Se identifica con la evaluación de criterios respiratorios, clínicos, fisiológicos y radiológicos.
- Realizar el diagnóstico preciso de la etiología de la EPID fibrótica es fundamental para optimizar la aproximación terapéutica inicial.
- La identificación de FPP durante el seguimiento conlleva un abordaje antifibrótico con el objetivo de enlentecer la progresión (fases leves-moderadas) o proceder a trasplante pulmonar en casos avanzados, si es posible.
- Todavía hay necesidades no cubiertas en muchas de estas patologías.
- Se requiere investigación adicional sobre muchos aspectos: mayor evidencia de eficacia y seguridad de algunos fármacos, momento óptimo para iniciar el trat., secuencia de antifibróticos en relación a CS e inmunosupresores en varios tipos de EPI que pueden manifestar FPP, evaluar terapias combinadas, etc.



*Gracias por su atención*  
*Gràcies per la seva atenció*  
*Eskerrik asko zure arretagatik*  
*Grazas pola súa atención*

