

MESA REDONDA. PULMÓN Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

EPID en Esclerodermia de la inmunosupresión al tratamiento antifibrótico

Carmen Pilar Simeón Aznar

carmenpilar.simeon@vallhebron.cat

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Servicio de Medicina Interna

Mesa multidisciplinar de pulmón y EAS

13:00-14:00h MESA REDONDA. PULMÓN Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Moderadores: Dra. Fátima Díaz Chantar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva; Dr. Julio Sánchez Román. Especialista en Medicina Interna. Secretario de AADEA.

13:00-13:20h Vasculitis y enfermedad pulmonar. Dra. Ana Dolores Romero Ortiz. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

13:20-13:40h EPID en Esclerodermia de la inmunosupresión al tratamiento antifibrótico. Dra. Carmen Pilar Simeón Aznar. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

13:40-14:00h HTP influencia de las nuevas guías en el manejo farmacológico.

Dr. Roberto del Pozo Rivas. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

14:00-14:15h Discusión.

Essential Features of an Interstitial Lung Disease Multidisciplinary Meeting


An International Delphi Survey

Alan K. Y. Teoh^{1,2,3}, Anne E. Holland^{3,4}, Julie Morisset⁵, Kevin R. Flaherty⁶, Athol U. Wells^{7,8}, Simon L. F. Walsh⁸, Ian Glaspole^{3,4}, Wim A. Wuyts⁹, Tamera J. Corte^{1,2,3}, and the ILD MDM Delphi Collaborators

AnnalsATS Volume 19 Number 1 | January 2022

VIEWPOINT

Multidisciplinary team discussion: the emerging gold standard for management of cardiopulmonary complications of connective tissue disease

Jessica L. Fairley ^{1,2}, Laura Ross,^{1,2} Andrew Burns,^{1,3} David Prior,^{1,3} Matthew Conron,⁴ Hannah Rouse,⁵ Julie McDonald,⁴ Andrew MacIsaac,³ André La Gerche,^{1,6} Kathleen Morrisroe,^{1,2} Nava Ferdowsi,² Alannah Quinlivan,^{2,1} Zoe Brown,^{1,2} Wendy Stevens² and Mandana Nikpour^{1,2}

¹Department of Medicine, The University of Melbourne, ²Department of Rheumatology, St. Vincent's Hospital Melbourne, and ⁵Department of Radiology, St Vincent's Hospital Melbourne, Melbourne, Victoria, and Departments of ³Cardiology, and ⁴Respiratory Medicine, St Vincent's Hospital Melbourne, Melbourne, and ⁶Baker Heart and Diabetes Institute, Victoria, Australia

Internal Medicine Journal 53 (2023) 1919–1924

Viewpoint: a multidisciplinary approach to the assessment of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Equipos multidisciplinares en las guías en elaboración de EPI/EAS....

ACR/CHEST Guidelines for the Screening, Monitoring & Treatment of ILD in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases

ERS/EULAR Clinical practice guideline on connective tissue diseases with interstitial lung (ILD) involvement

...y en la guía de práctica clínica basada en la evidencia EPI/SSc.

Treatment of Systemic Sclerosis–associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations

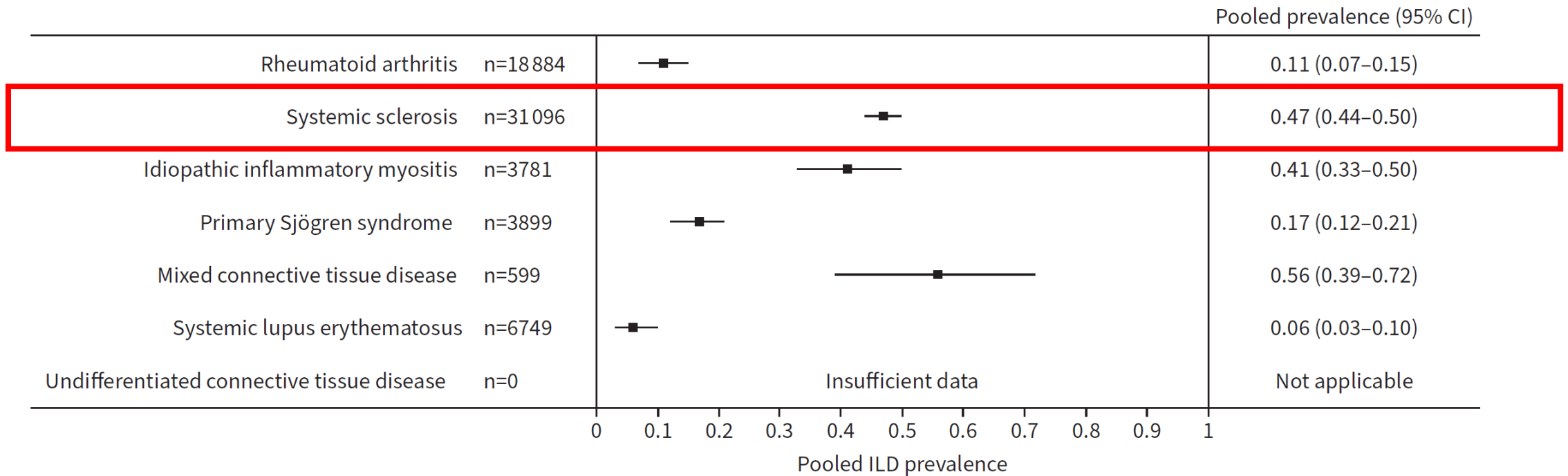
An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

⑧ Ganesh Raghu, Sydney B. Montesi, Richard M. Silver, Tanzib Hossain, Madalina Macrea, Derrick Herman, Hayley Barnes, Ayodeji Adegunsoye, Arata Azuma, Lorinda Chung, Gregory C. Gardner, Kristin B. Highland, Marie Hudson, Robert J. Kaner, Martin Kolb, Mary Beth Scholand, Virginia Steen, Carey C. Thomson, Elizabeth R. Volkman, Fredrick M. Wigley, Dee Burlile, Karen A. Kemper, Shandra L. Knight, and Marya Ghazipura; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Clinical Problems

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS APPROVED MAY 2023

La SSc es la conectivopatía que más EPI presenta

- 65.008 pacientes, 139 estudios → datos prevalencia
- **47% en SSc**



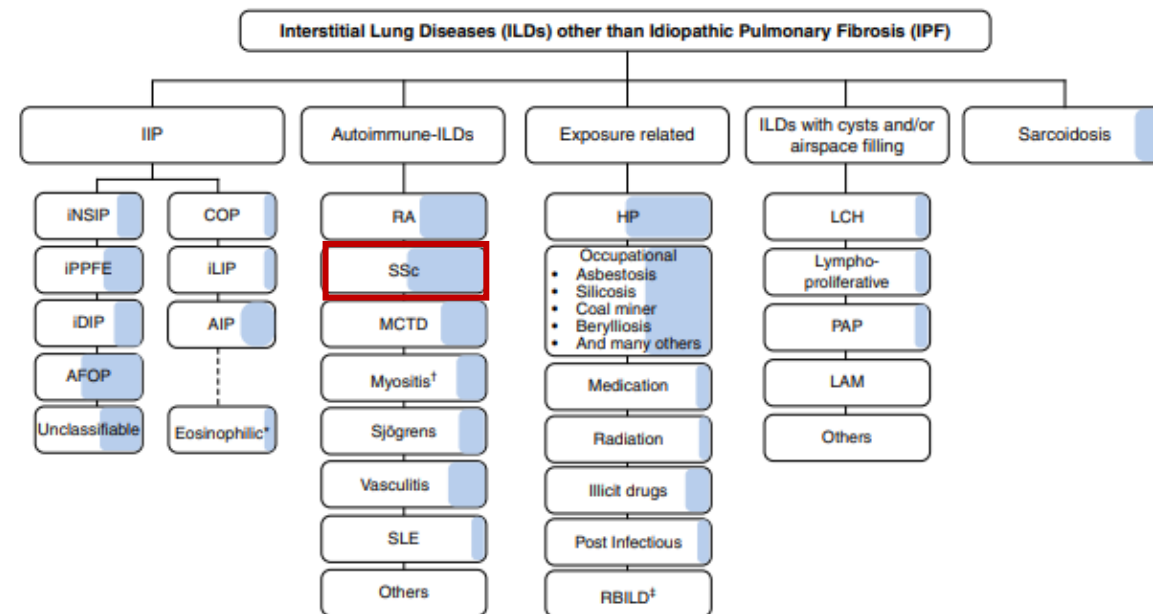
Implicaciones de la SSc en la EPI con fenotipo fibrosante progresiva o FPP

• **• Criterios progresión (INBUILD) :** Caídas de FVC $\geq 10\%$ o ≥ 5 – $<10\%$ con empeoramiento de síntomas respiratorios o aumento en la extensión de EPI por TACAR

ILD subtype	Study size	Proportion of patients with a progressive phenotype
SSc-ILD	n=695	~33% of patients with DLco pred $<50\%$ within 3 years of the onset of Raynaud's phenomenon ¹²¹
Limited cutaneous SSc	n=326	Worsening of ILD ($>10\%$ decline in FVC from baseline to second visit) observed in 19.9% of patients at 24 months follow-up ¹²²
RA-ILD	n=167*	14% of patients with FVC $<50\%$ pred at diagnosis, increasing to 22% after 5 years; 29% of patients with DLco $<40\%$ pred at diagnosis, increasing to 40% after 5 years ⁸
Inflammatory myopathy-associated ILD	n=107	Worsening of pulmonary symptoms, deterioration on HRCT, and decline in lung function ($\geq 10\%$ in FVC or $\geq 15\%$ in DLco) observed in 15.9% of patients (despite therapy), after a median 34 months of follow-up (range 4–372 months) ⁸⁹
Sjögren's syndrome-associated ILD	n=18†	5 patients (28%) had a decline in FVC pred of $\geq 10\%$ or a decline in DLco pred of $\geq 15\%$, despite immunosuppression (median follow-up: 38 months) ¹²³

Prevalencia de FPP en pacientes con EAS: 33% - 50% de los pacientes con SSc

Es la EAS más representada en las enfermedades FPP y la 3era patología más representada de todas lass FPP (no FPI)





La importancia de la EPI en SSc: avance científico, clínico y terapéutico

Es la EAS mejor estudiada y de la que disponemos de más estudios con evidencia científica

- Es la única EAS en la que se han realizado ensayos que han permitido aprobar fármacos con la indicación de EPI

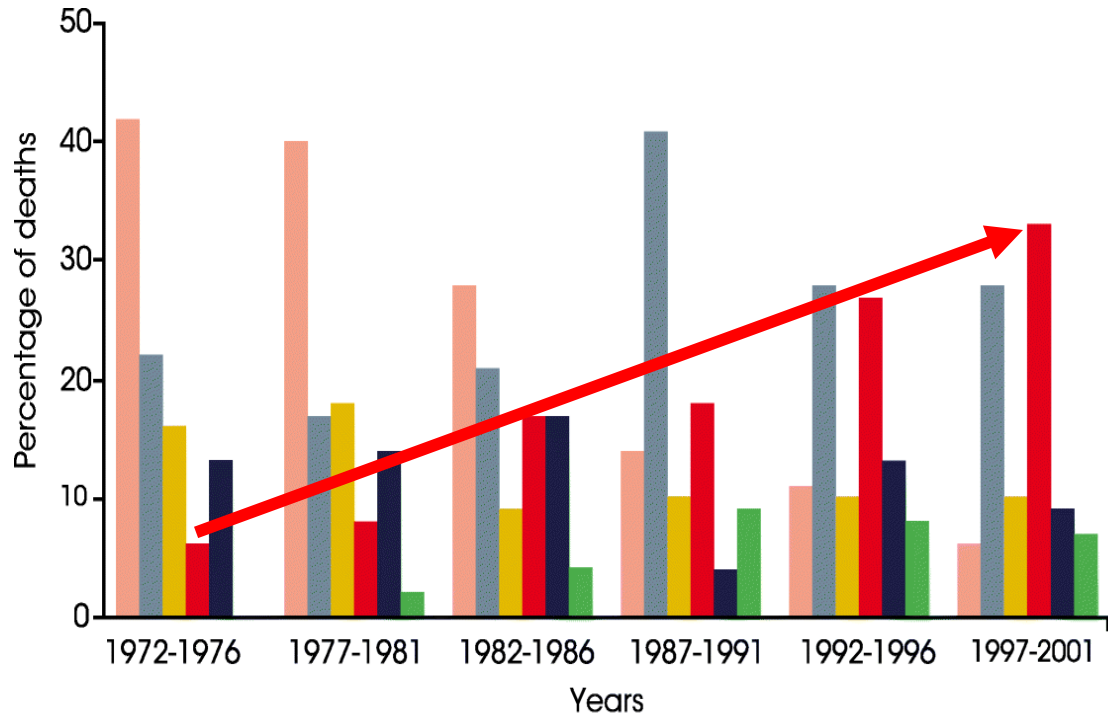
	All CTD-ILDs*	SSc-ILD	RA-ILD	MCTD-ILD	IIM-ILD	Sjs-ILD	SLE-ILD
Glucocorticoids ¹⁻³							
Cyclophosphamide ⁴⁻⁷							
MMF ^{2,8-11}							
Tocilizumab ^{12,13}							
Azathioprine ^{7,14,15}							
Nintedanib ¹⁶⁻¹⁸							
Pirfenidone ¹⁹							
Lung transplant ^{20,21}							
Stem cell transplant ^{6,22-24}							

-  RCT, placebo-controlled, positive primary endpoint. Licensed by regulatory authorities in this indication
-  RCT, positive primary endpoint but safety profile limitations or not positive primary endpoint but finding suggestive of effect, or not licenced in the indication

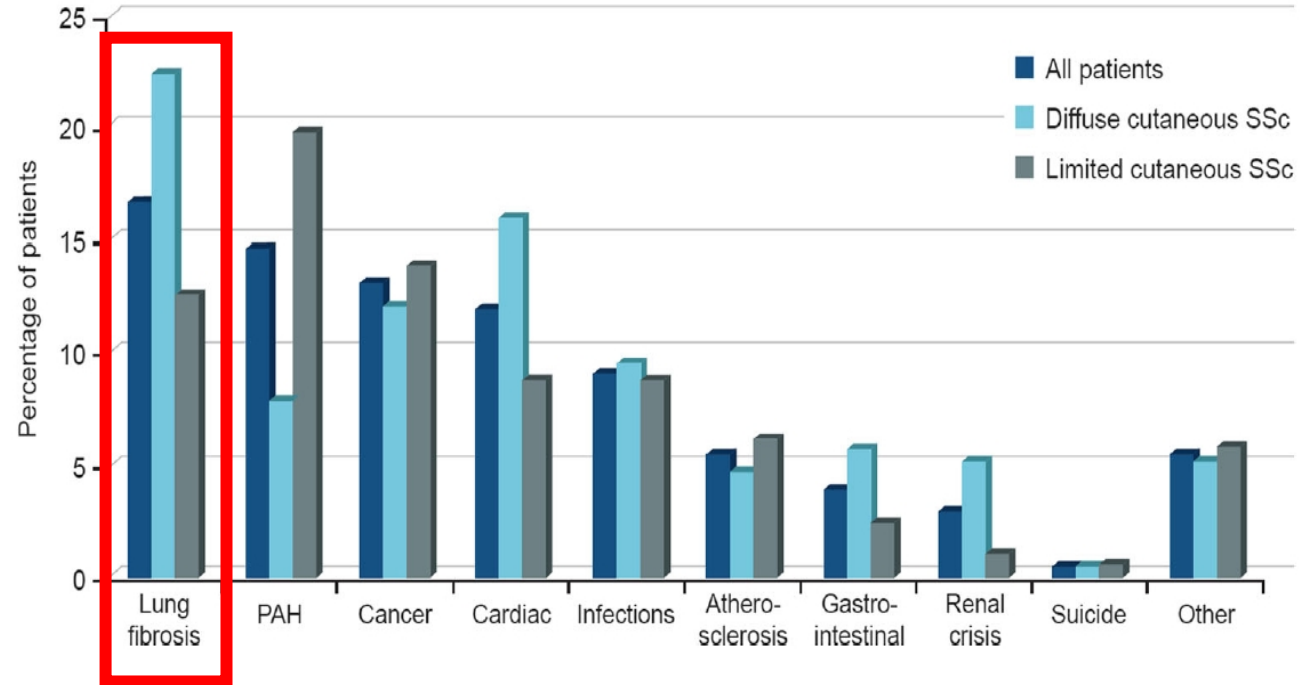
La EPI en la SSc: Primera causa de muerte en las últimas décadas

Enfermedad Pulmonar Intersticial

*Principal causa de muerte en todas las cohortes
En últimas décadas*

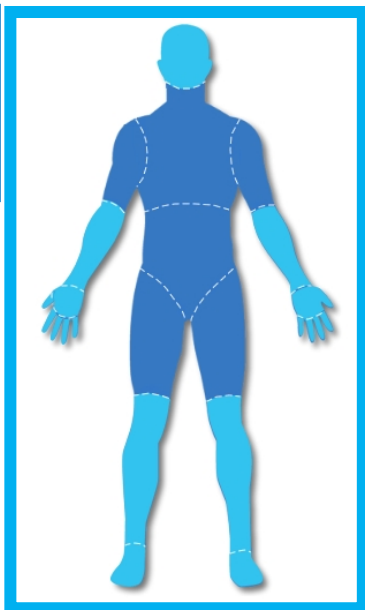


todos los subtipos cutáneos



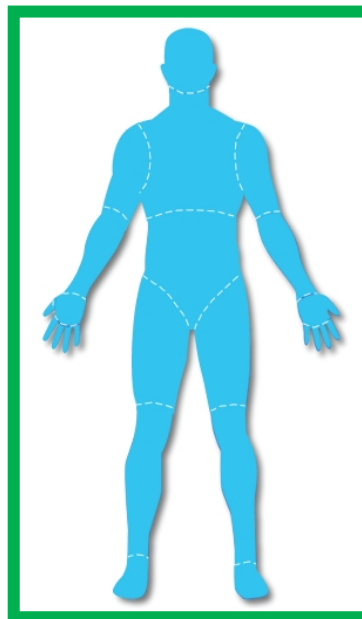
EPI en SSc: la primera manifestación, la más predominante y el motivo de consulta

Esclerodermia Limitada (64%)



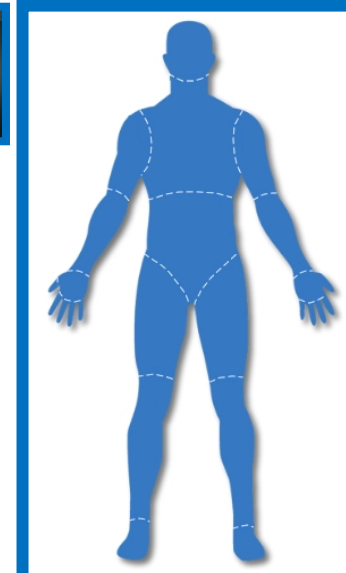
Presente durante años.
Dilatación con escasa pérdida
EPI 40% HAP 16%
Enf. GI/telangiectasias
Anticuerpos anticentrómero (ACA)
Favorable

Esclerodermia Difusa (28%)



Ausente o menos de 1 años
Pérdida capilar
EPI grave 70% HAP 21%
Enf. GI/CRE/Cardíaca
Antuerpos Topoisomerasa I o Scl 70
Menos Favorable

Esclerodermia Sin esclerosis cutánea (8%)



Presente durante años.
Dilatación con escasa pérdida
EPI (40-60%) HAP 30%
Cardiopatía Isquémica.Enf. GI/telangiectasias
Anticuerpos anticentrómero (ACA)
Favorable

F. de Raynaud
Capilaroscopia
Afección visceral
Inmunología
Pronóstico

EPI en SSc: la primera manifestación, la más predominante y el motivo de consulta

Esclerodermia *sine scleroderma*

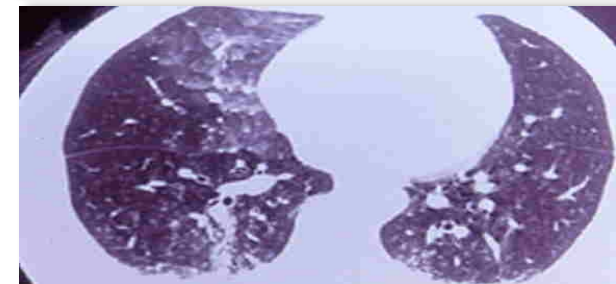
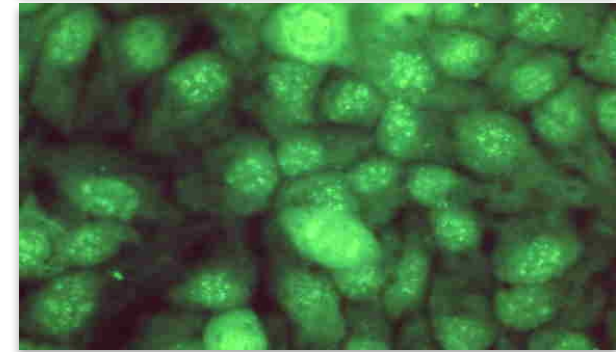
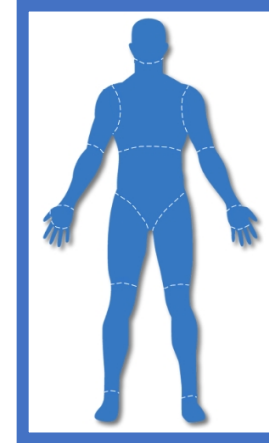
- 1) Fenómeno de Raynaud o equivalente (*pitting*, úlceras digitales o alt capilaroscópicas)
- 2) Anticuerpos antinucleares positivos
- 3) Afección visceral típica de SSc:

Hipomotilidad distal esofágica o intestinal

Hipertensión pulmonar / **EPI (40*- 60%)**

Afección cardíaca

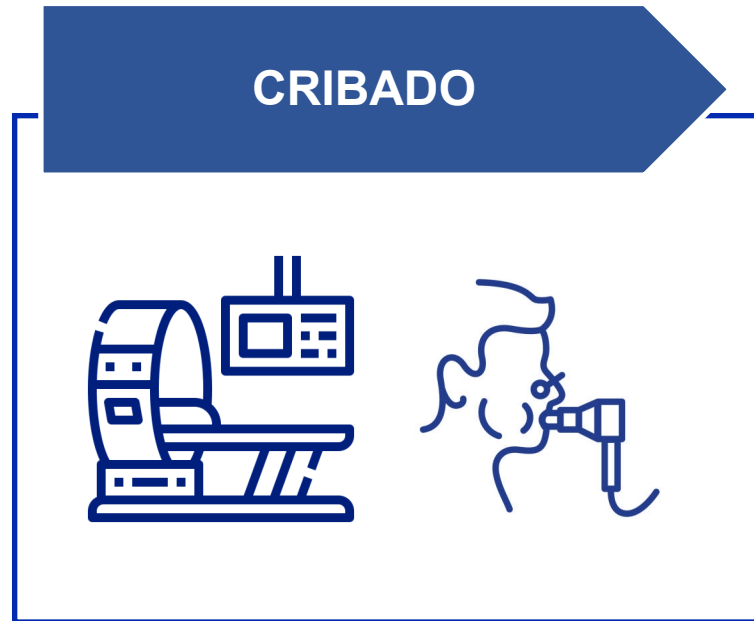
Crisis renal esclerodérmica



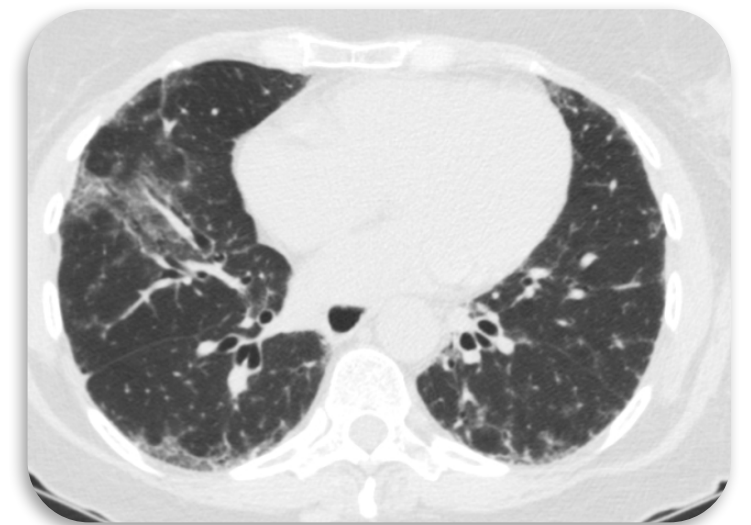
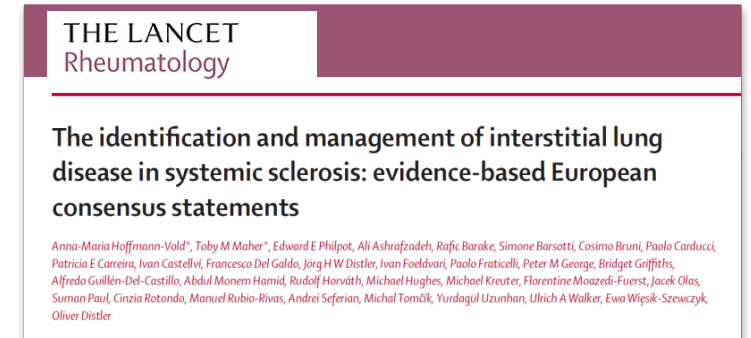
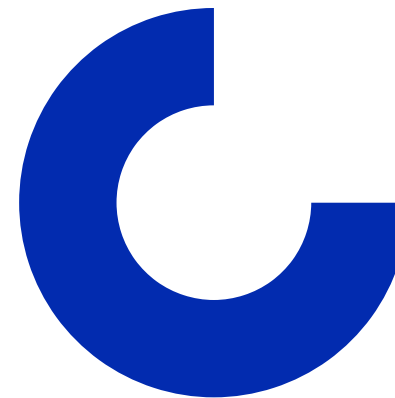
Aproximadamente un 20% de los nuevos pacientes diagnosticados de SSc derivados de Neumología

Cribado y diagnóstico a todos los pacientes mediante TCAR

- El **Cribado a todos** los pacientes mediante TCAR y PFRs
- Un **60%** pac con EPI tienen **FVC basales “normales” > 80%**



75%



!!! Sólo el 65% de los médicos realizan cribado de EPI con TACAR en el diagnóstico de SSc !!!

EPI en Esclerodermia de la inmunosupresión al tratamiento antifibrótico: proceso

Factores de riesgo de progresión de EPI/SSc



Clasificación en subtipos clínico-pronósticos



Tratamiento

Factores de progresión de EPI

Características de la SSc

Parámetros clínico-demográficos

- Sexo masculino
- Edad avanzada
- **SSc difusa**
- Tabaco

Biomarcadores

- AIAI
- ANAS IFI nucleolar: U11/U12 RNP Th/To
- Reactantes de fase aguda

Características de la EPI

Parámetros Espirométricos

- Valores de FVC basales inferiores al valor esperado (FVC <70% valor esperado)
- Valores de DCO basales inferiores al valor esperado
- Caídas de FVC > 10 % o entre 5-9% con caídas de DCO >15% en los últimos 12 o 24 meses

Hallazgos radiológicos

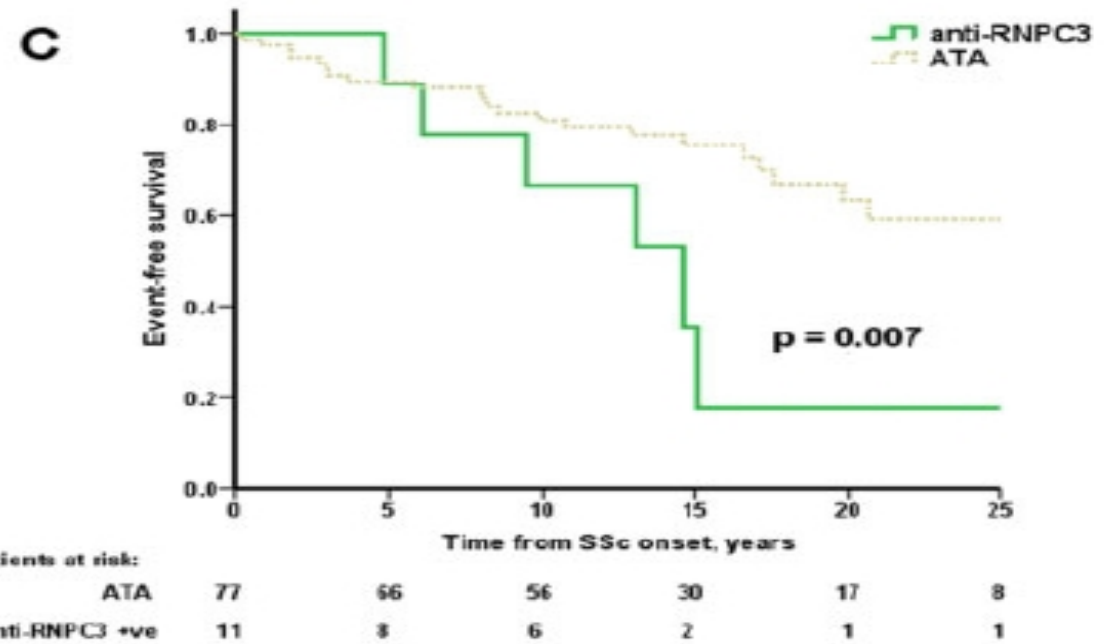
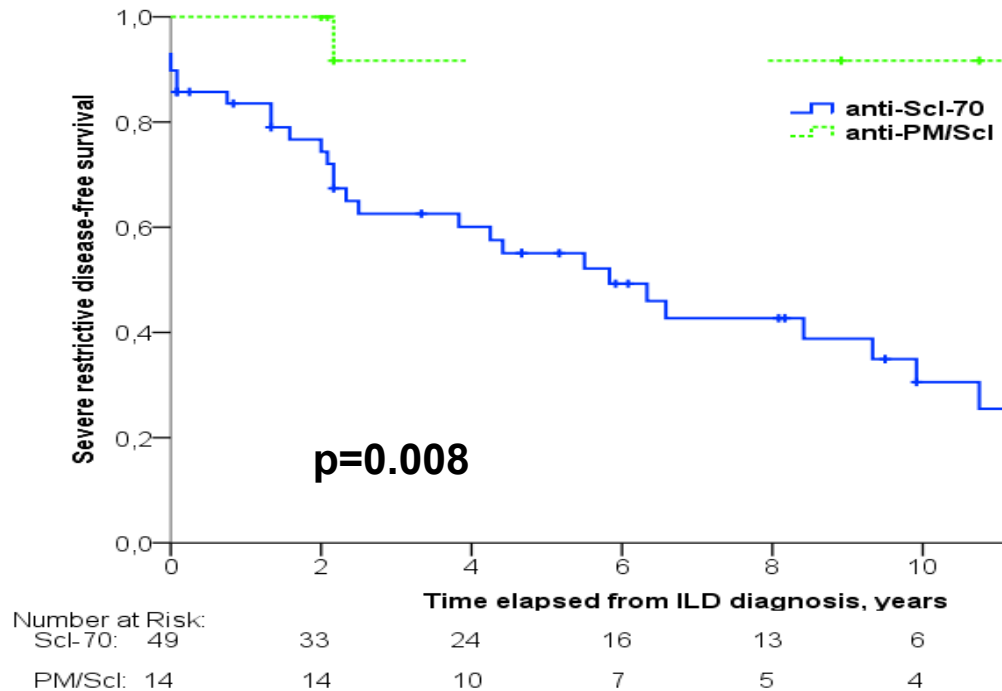
Extensión del patrón intersticial en el TACAR de más del 20% del parénquima pulmonar

Anticuerpos: biomarcadores de predicción y de progresión

La misma manifestación clínica con diferente pronóstico

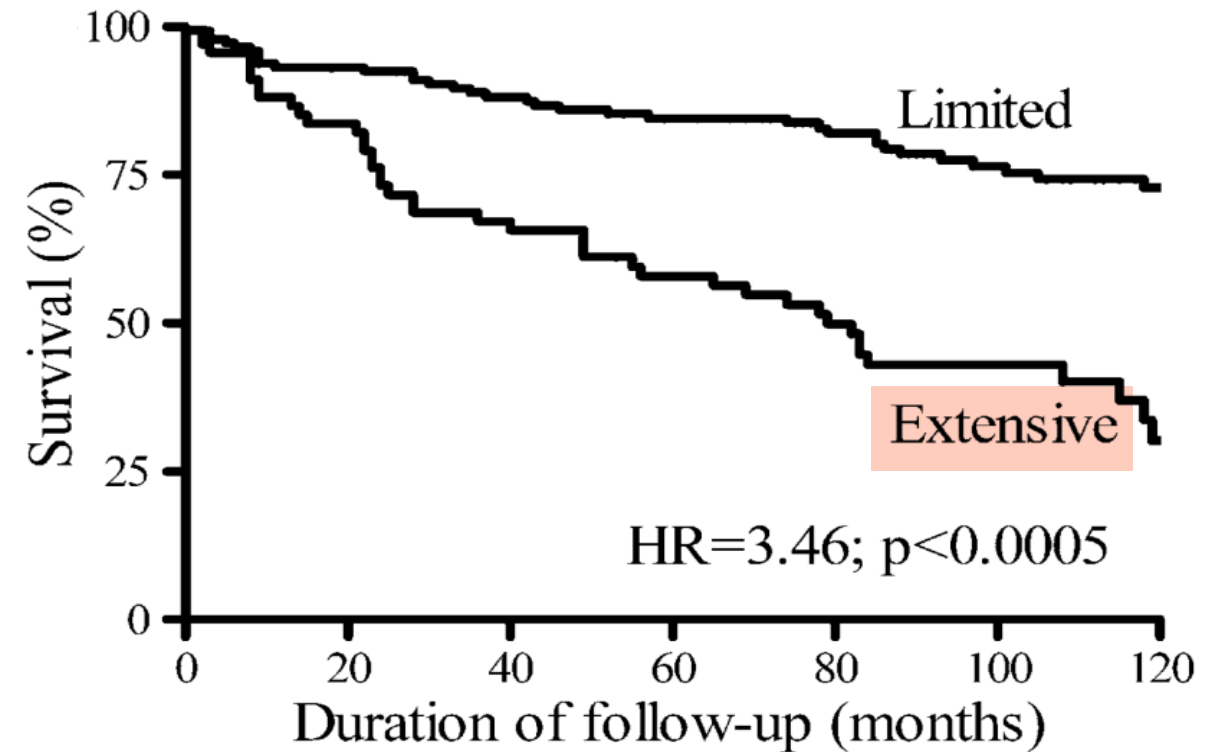
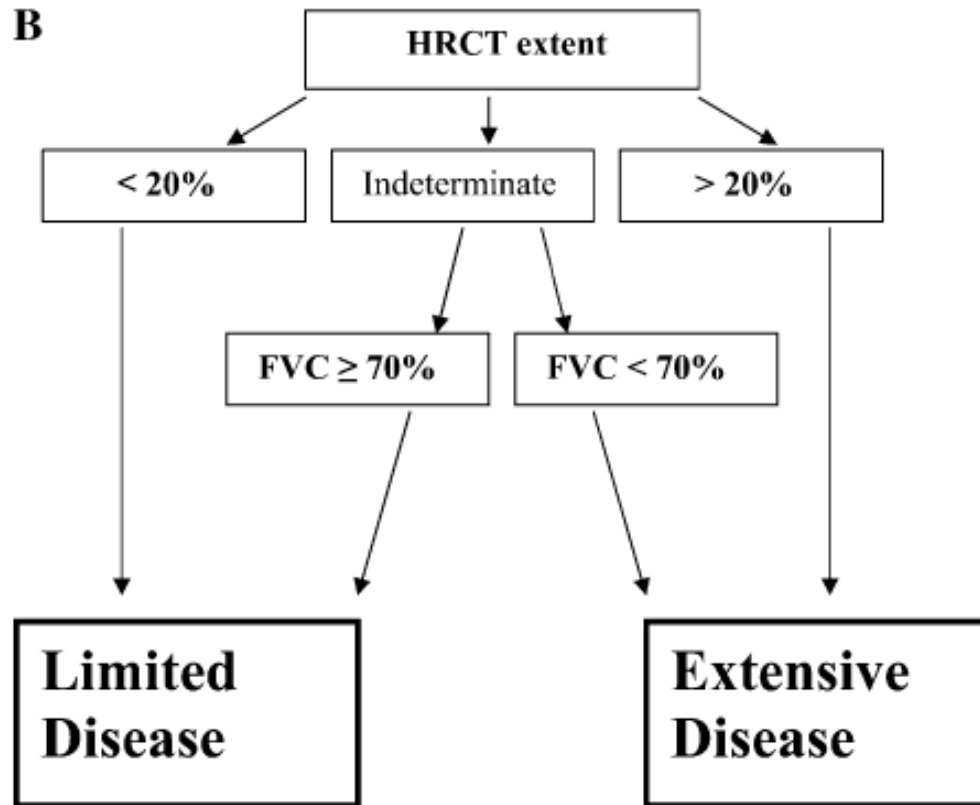
- Cohorte HUVH (63): **ATA I** vs PM/Scl
- **ATA I**: peor pronóstico (Spv libre de EPI grave, de caída de FVC>10% y de muerte) en 10 años

- Cohortes HUVH (447) /Milán (161).
- **Anti-RNPC-3/EPI (U11/U12 RNP)** peor pronóstico que en pacientes con ATA/EPI.



Factores de progresión en el diagnóstico: FVC y extensión de EPI por TAC

- **Objetivo:** algoritmo pronóstico integrando PFR y TAC en pacientes con EPI/SSc en el momento del diagnóstico
- **Pacientes:** 215. Análisis de **supervivencia y de progresión de EPI** (caídas relativas de FVC >10% o DLCO >15%)
- **Definición de Factores predictores :** **Extensión patrón intersticial por TAC > o < 20% y/o FVC < o > 70%**

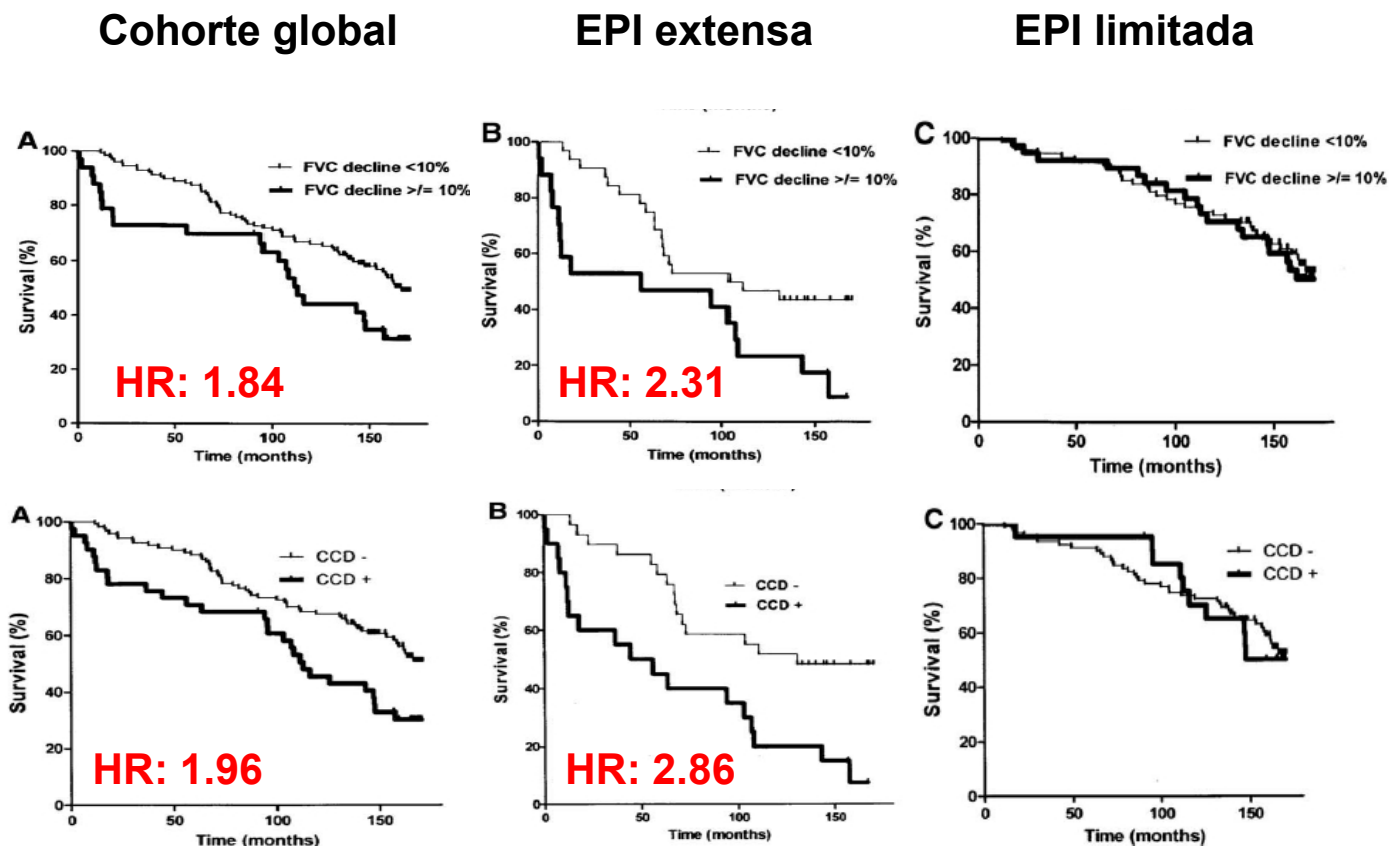


Factores de progresión en el seguimiento: caídas de la FVC y/o DLCO

- Predicción de mortalidad según

- ↓ FVC relativa de $\geq 10\%$

- ↓ FVC relativa de 5-9% de +
↓ DLCO relativa $\geq 15\%$



Definiciones de progresión en SSc y en Fibrosis Pulmonar Progresiva (FPP)

Definida en análisis de supervivencia

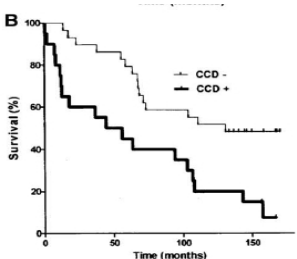


Goh 2017

12 meses, ≥ 1

↓ FVC relativa $\geq 10\%$

↓ FVC relativa 5-9% y
↓ DLCO relativa $\geq 15\%$



Goh, *Arthritis Rheumatol.* 2017

Definición en el ensayo: Nintedanib en FPP



INBUILD 2019

24 meses, ≥ 1

↓ FVC relativa $\geq 10\%$

↓ FVC relativa 5-9% +
progresión síntomas

↓ FVC relativa 5-9% +
progresión TCAR

Progresión síntomas +
progresión TCAR

Flaherty KR, et al. *N Engl J Med.* 2019



ATS 2022

12 meses, ≥ 2

▪ Progresión síntomas

▪ Progresión PFR

▪ ↓ FVC absoluta $\geq 5\%$

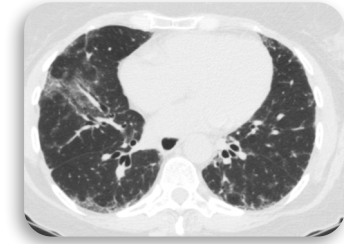
▪ ↓ DLCO absoluta $\geq 10\%$

▪ Progresión TCAR

Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022

VALIDACIÓN CRITERIOS DE PROGRESIÓN

- Cohorte de HVH con estudio GWAS **N=383**



- 168/383 (**43.8%**) de los pacientes presentan **EPI diagnosticada por TCAR torácico**
- Evolución PFR a **1 año y 5 años**: según los **diferentes criterios de progresión**
 - 1) Goh 2017: caída relativa FVC >10% o en la FVC 5-9% + DLCO >15%
 - 2) INBUILD: caída relativa FVC >10% o en la FVC 5-9% + progresión radiológica
 - 3) ATS 2022: caída absoluta FVC >5% o en la DLCO >10% + progresión síntomas o radiológica
 - 4) **Caída absoluta FVC >5%**

Cohorte HVH, Proyecto BILD: Progresión a 1 año

- 37 pacientes no disponen PFR a los 12 meses.
- De los 131 restantes, presentan progresión: 33/131 progresan

1) Goh 2017:

caída relativa FVC >10%
o en la FVC 5-9% + DLCO >15%

2) INBUILD:

caída relativa FVC >10%
o en la FVC 5-9%

3) ATS 2022:

caída absoluta FVC >5%
o en la DLCO >10%

4) Caída absoluta FVC >5%

47/131 progresan

52/131 progresan

38/131 progresan



25.2%



35.9%



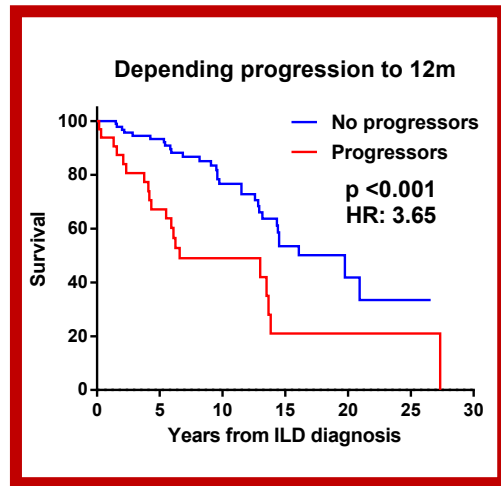
39.7%



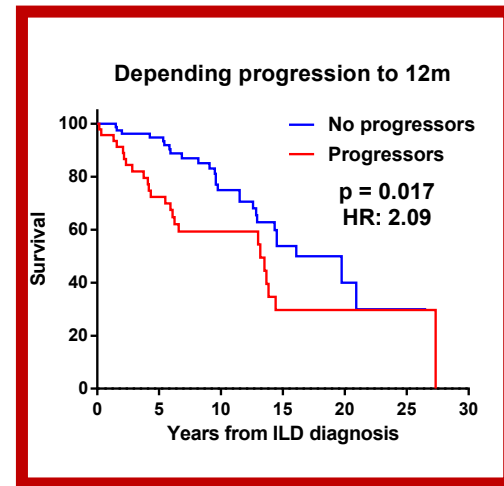
29.0%

Cohorte HVH/BILD: Validación de los 4 criterios de progresión con estudio de supervivencia

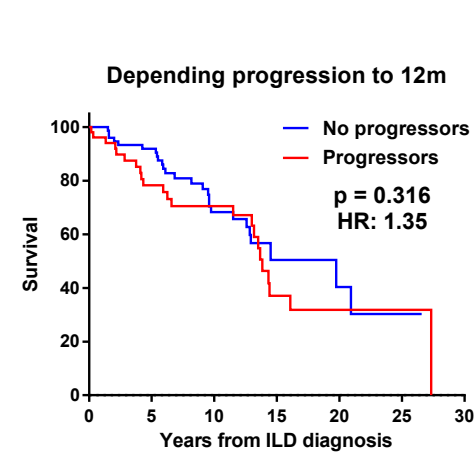
Goh 2017



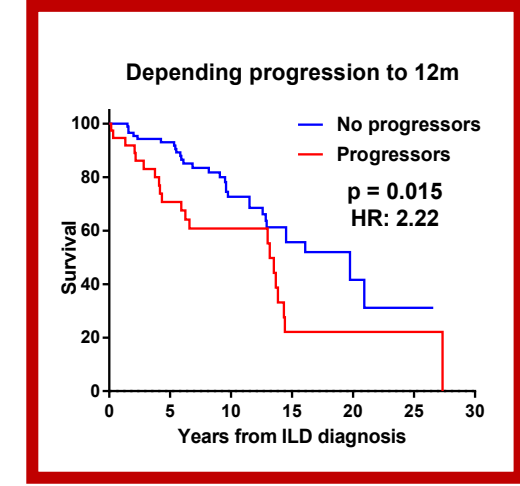
INBUILD



ATS 2022



Caída absoluta
FVC >5%



Los criterios de la ATS 2022 no diferencian las curvas de supervivencia

Validación de los criterios de la ATS 2022 en la cohorte HVH/BILD

- Los 14 pacientes que sólo cumplían el criterio de caída absolutas de DCO > 10% (ATS 2022), no presentaban caídas de FVC >5 % ni otros parámetros funcionales sugestivos de progresión de EPI *

	ATS22 /no absolute FVC decline >5% (n = 14)	ATS22 and absolute FVC decline >5% (n = 38)	P
PFTs at baseline with 12m FU visit			
FVC, median (IQR), L	2.16 (2.01 – 2.75)	2.57 (1.84 – 3.07)	0.483
FVC, median (IQR), % predicted	72.7 (55.4 – 81.6)	72.1 (64.0 – 85.1)	0.577
DLCO, median (IQR), mmol/min/kPa	9.1 (4.1 – 15.7)	4.6 (3.3 – 6.2)	0.130
DLCO, median (IQR), % predicted	75.4 (60.8 – 94.3)	50.2 (33.4 – 61.3)	<0.001
PFTs at 12 months			
FVC, median (IQR), L	2.28 (2.13 – 3.00)	2.18 (1.55 – 2.67)	0.136
FVC, median (IQR), % predicted	76.5 (57.5 – 87.4)	62.6 (50.9 – 73.0)	0.039
DLCO, median (IQR), mmol/min/kPa	6.0 (3.9 – 7.0)	4.0 (2.6 – 8.5)	0.443
DLCO, median (IQR), % predicted	49.1 (38.3 – 65.5)	47.7 (31.5 – 74.4)	0.917
Change at 12 months			
ΔFVC, median (IQR), mL	100 (5 – 210)	-345 (-465 – -220)	<0.001
ΔFVC, median (IQR), relative % predicted	5.2 (0.6 – 10.9)	-13.4 (-19.6 – -9.1)	<0.001
ΔFVC, median (IQR), absolute % predicted	3.5 (0.5 – 9.1)	-10.9 (-17.0 – -7.7)	<0.001
ΔDLCO, median (IQR), relative % predicted	-28.4 (-40.5 – -18.0)	0.0 (-11.7 – 14.6)	<0.001
ΔDLCO, median (IQR), absolute % predicted	-15.3 (-30.7 – -12.3)	0.0 (-5.7 – 8.0)	<0.001

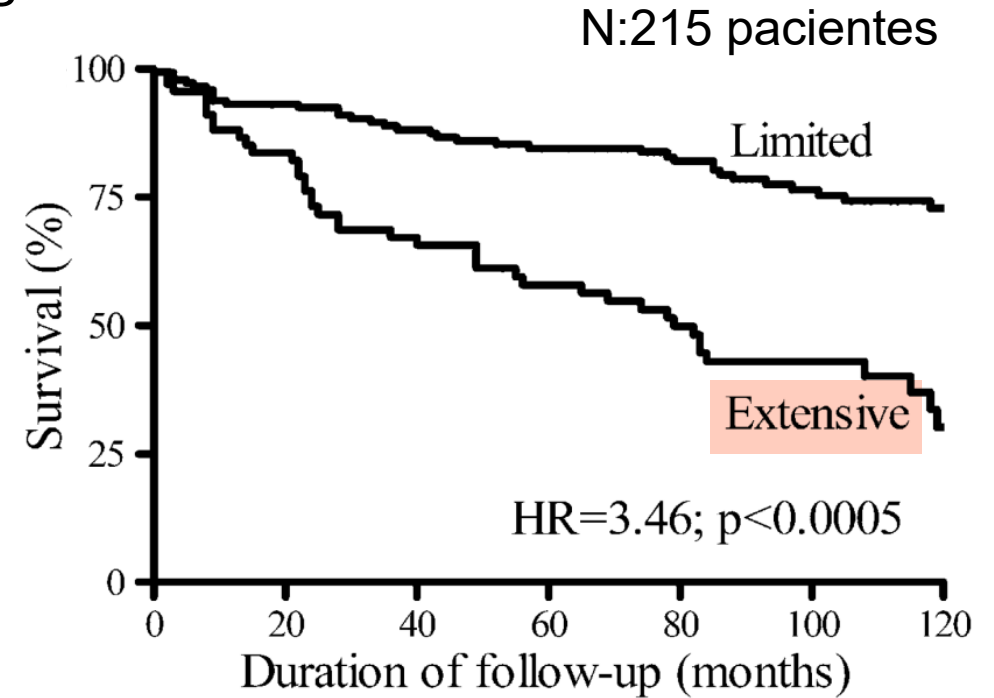
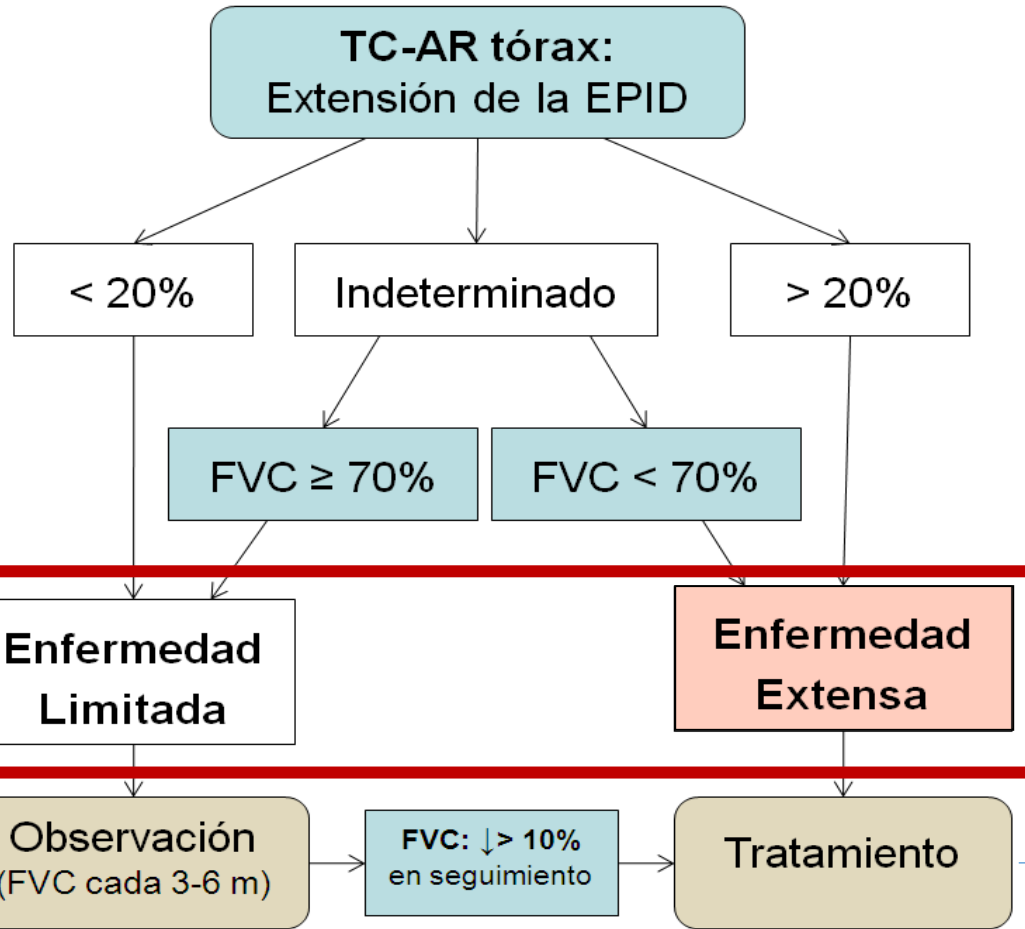
- mayor DLCO basal
- menor caída de la FVC en ml, relativa y absoluta*
- mayor caída de la DLCO de forma relativa y absoluta respecto a la progresión por INBUILD y ATS22*

DESCARTAR ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR (HIPERTENSIÓN PULMONAR)

REALIZAR ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER ANUAL TAMBIÉN EN LOS PACIENTES CON EPI

2008. Clasificación de la SSc-EPI: *ESQUEMA SIMPLE*

- EPI grave 25-30% casos en el momento del diagnóstico



Objetivo
Real: estabilidad FVC
 -10% > FVC < +10%
Ideal: mejorar FVC > +10%

Progresión de la EPI limitada en los ensayos y en la vida real

- **Subanálisis del estudio SENSICIS (N=576): nintedanib vs pbo. Evolución FVC. 52 semanas**
 - SSc con EPI extensión >10% por TACAR FVC \geq 40% y DLCO 30–89%
 - Permitidos prednisona \leq 10 mg/día, micofenolato o metotrexato

➤ **EL 23% DE LOS PACIENTES CON EPI LIMITADA PROGRESAN EN 52 SEMANAS**
- **Subanálisis del estudio FocuSSced (N=136) : tocilizumab vs pbo. Rodnan.48 semanas**
 - SSc difusa tempranas (5años) con reactantes de fase aguda
 - No permitidos otros inmunosupresores

➤ **EL 25% DE LOS PACIENTES CON EPI LIMITADA PROGRESAN EN 48 SEMANAS**
- **Evolución de la SSc-EPI en cohortes en la vida real. Cohorte noruega (N= 815)**

➤ **LA MERA PRESENCIA DE EPI EMPEORA LA SUPERVIVENCIA Y LA SMR**
- **Cohortes de Zurich y Oslo (N=234 SSc) con EPI NO TRATADOS**

El 90 % con EPI limitada por TAC y FVC 96%

➤ **EL 49% DE LOS PACIENTES PROGRESAN EN 3 AÑOS**

Distler O, et al. N Engl J Med. 2019

Khanna D, et al. Lancet Respir Med. 2020 ;

Hoffmann-Vold et al Am J Respir Crit Care Med 2019

Scheidegger M, et al. RMD Open 2024

Progresión de EPI en SSc en vida real: frecuente, variable y difícil de predecir

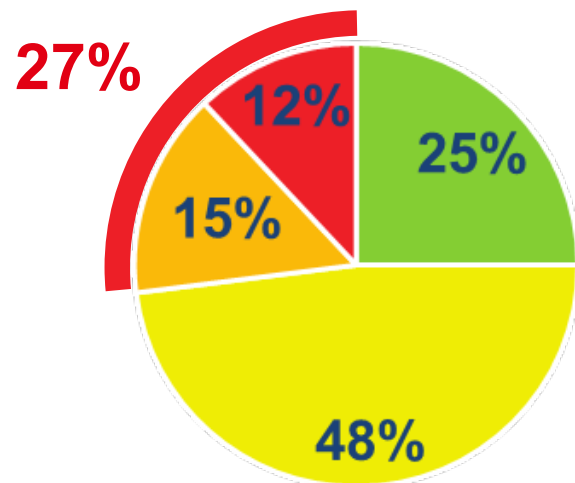
Progresión moderada/significativa
(↓ absoluta FVC >5%)

- **Cohorte EUSTAR**
- 826 pac EPI-SSc

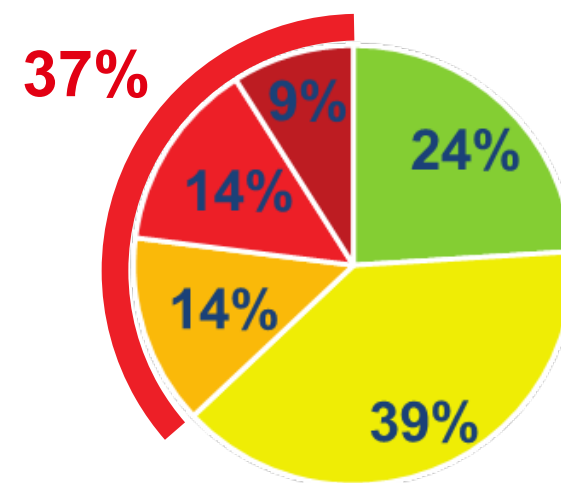
Hoffman-Vold A. 2021 Ann Rheum Dis

- **Cohorte HUVH/GWAS 2008**
- 168 pac EPI-SSc

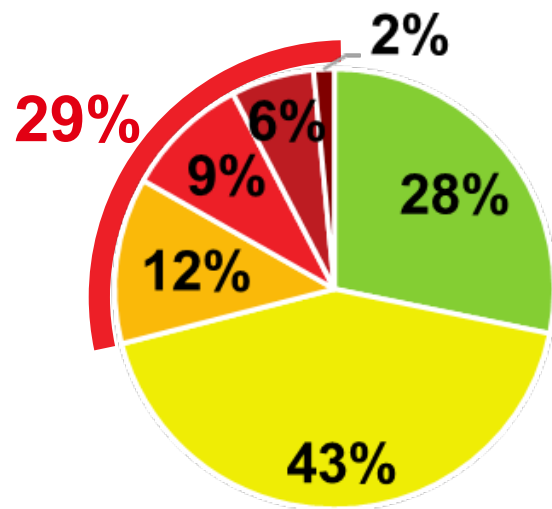
Evolución a 12 m (n = 826):



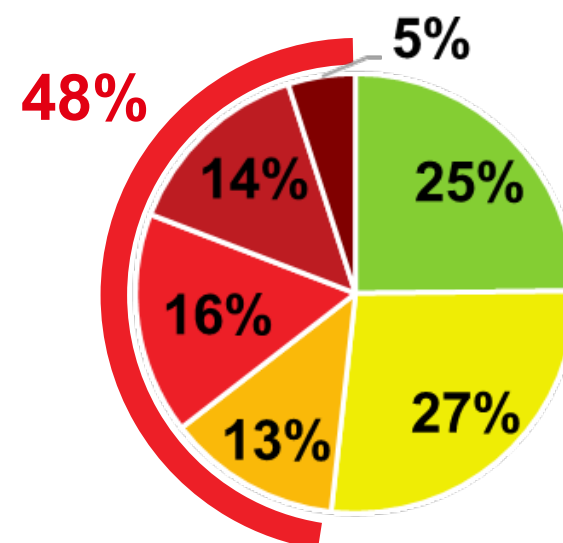
Evolución a 5a (n = 535):



Evolución a 12m (n = 131):



Evolución a 5a (n = 141):



2021. REClasificación de la EPI. *ESQUEMA NO TAN SIMPLE*

Propuesta del grupo de Michigan

Características de EPI

Tratamiento

EPI subclínica

- Asintomáticos (Dx cribaje)
- ✓ EPI con extensión mínima en la TACAR (<10%)
- ✓ FVC y DLCO normales iniciales y estables en el seguimiento.

EPI clínica

- Sintomáticos/ impacto en calidad de vida y ≥ 1
-
- ✓ EPI limitada o extensa por TACAR
- ✓ FVC y /o DLCO basales alterados
- ✓ Caída significativa de FVC y /o DLCO

Factores de Riesgo de progresion

EPI de bajo riesgo de progresión:

Sin reactantes de fase aguda elevados y/o ACA +

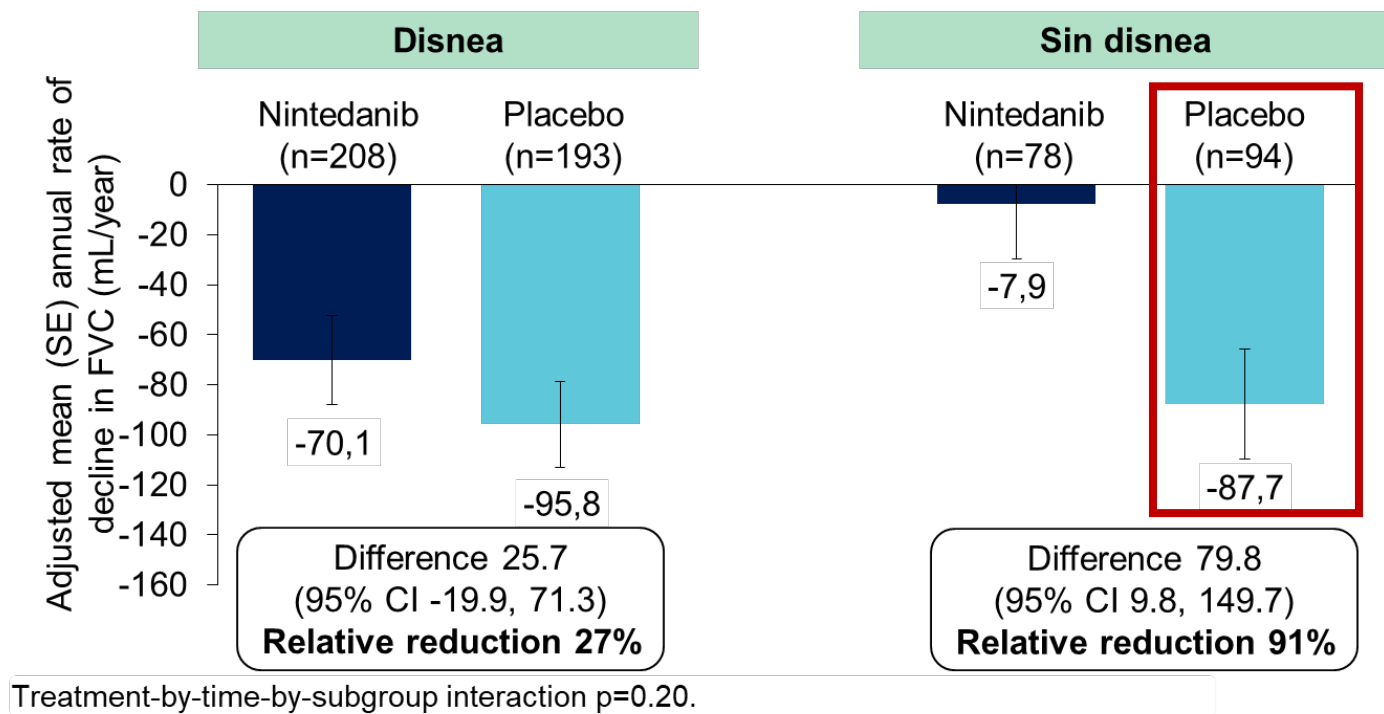
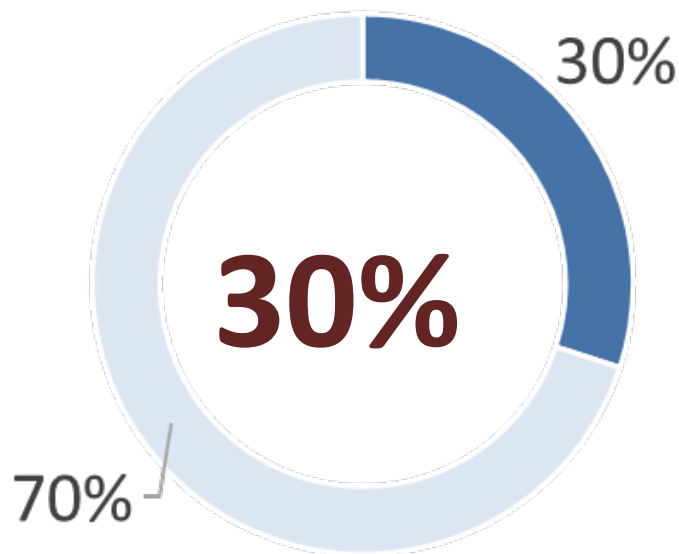
EPI de alto riesgo de progresión:

SSc Difusa, SScdc temprana, reactantes de fase aguda elevados y/o ATA I

¿Eficacia? : los pacientes sin disnea presentan caída similar de la FVC en el grupo placebo. *Subanálisis SENSICIS*

- Los pacientes sin disnea y sin tos tienen parámetros de FVC y de extensión por TAC similares a los que tienen clínica, FVC 75% y extensión de patrón intersticial por TAC 31%

■ Sin disnea
 ■ Disnea



Volkman ER, et al. Rheumatology 2022 ;

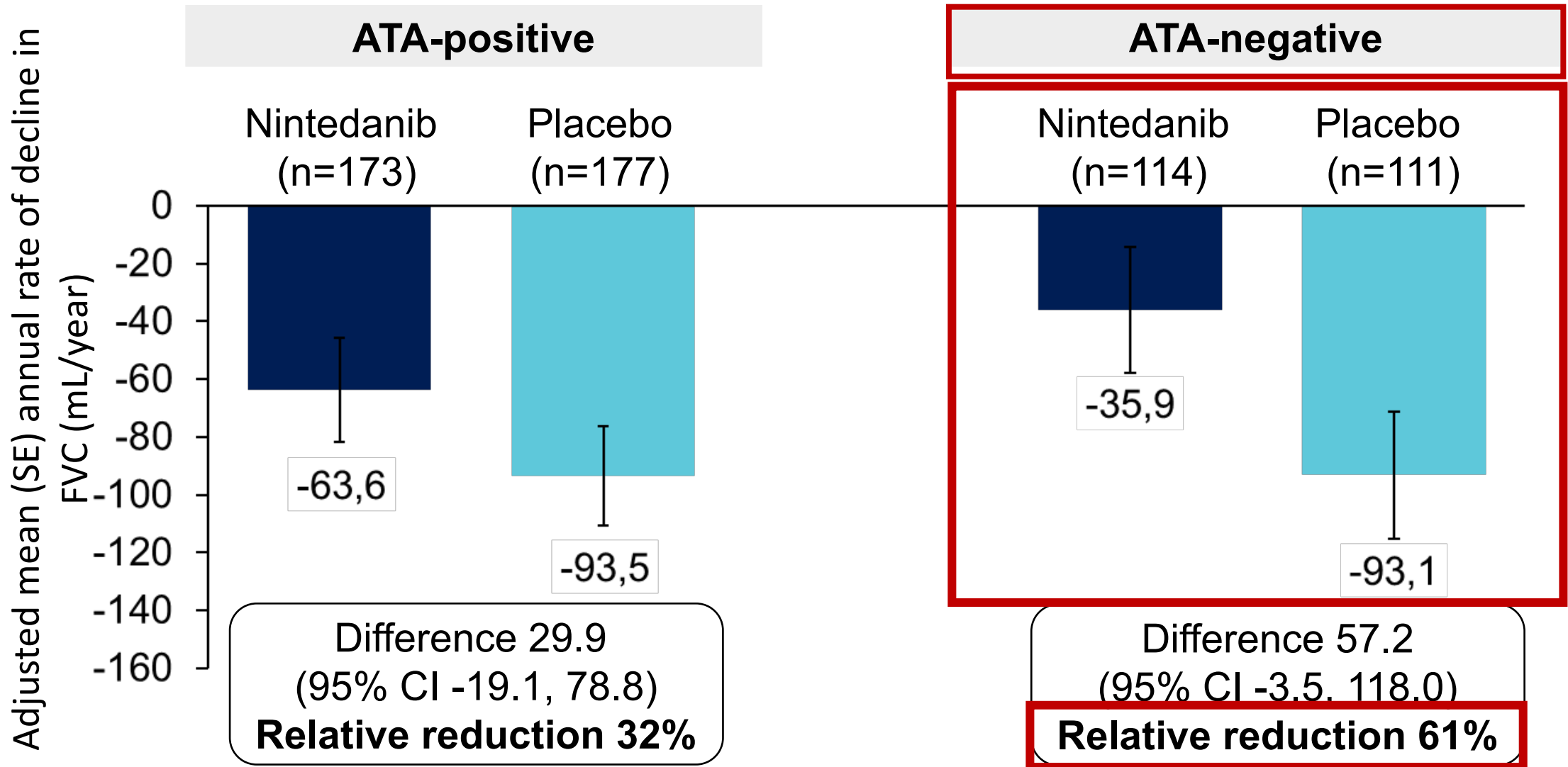
- El 42% (17/41) de los pacientes con EPI/SSc subclínica progresan (cohorte noruega).

Hoffmann ERS 2021

Factores de riesgo de progresión: ATA



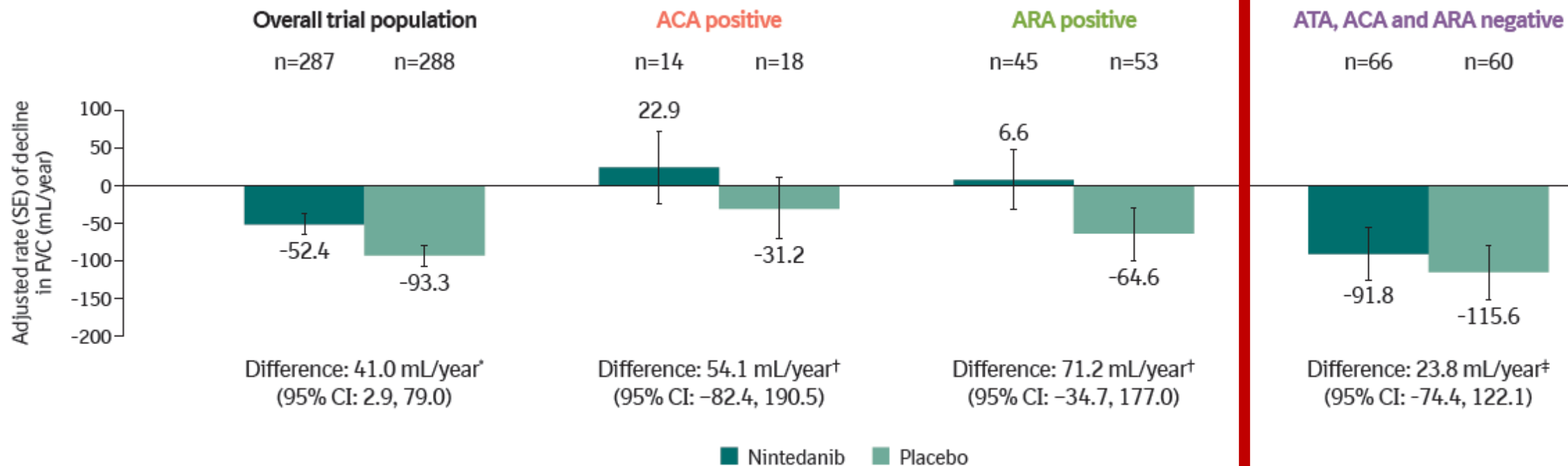
La reducción de la caída de FVC es mayor en el grupo ATA-/nin . *Subanálisis SENSICIS*



Treatment-by-time-by-subgroup interaction p=0.49.

2023 ACR. Outcomes in SSc-associated-ILD based on serological profiles: focus on anti-centromere antibody (ACA) and anti-RNA polymerase III (ARA) antibodies. Subanálisis SENSICIS

RESULTS

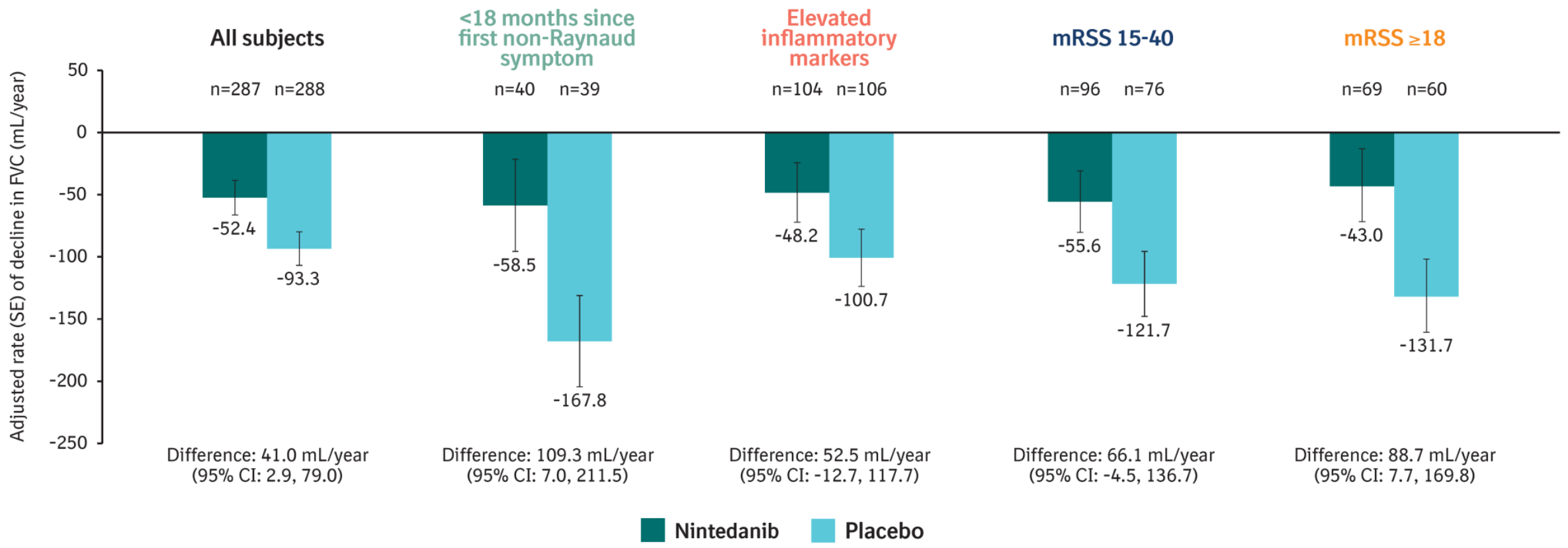


**Los pacientes con mayor progresión eran ATA/ACA y RNAPOL negativos
¿Th/To o RNPC3?**




Factores de riesgo de progresión: duración de la SSc, reactantes de fase aguda y piel

La caída de FVC es mayor en todos los grupos que en la cohorte global. *Subanálisis SENSCIS*




Proyecto en progresión: Clasificación en subtipos de los pacientes con SSc y EPI

Rheumatology, 2023, 62, 1877–1886
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac557>
Advance access publication 29 September 2022
Original article










































 British Society for Rheumatology

RHEUMATOLOGY

 OXFORD

Clinical science

Systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a conceptual framework for subclinical, clinical and progressive disease

David Roofeh ¹, Kevin K. Brown², Ella A. Kazerooni ^{1,3}, Donald Tashkin ⁴, Shervin Assassi ⁵, Fernando Martinez ⁶, Athol U. Wells ⁷, Ganesh Raghu ⁸, Christopher P. Denton ⁹, Lorinda Chung ¹⁰, Anna-Maria Hoffmann-Vold ¹¹, Oliver Distler ¹², Kerri A. Johansson ¹³, Yannick Allanore ¹⁴, Eric L. Matteson ¹⁵, Leticia Kawano-Dourado ^{16,17,18}, John D. Pauling ^{19,20}, James R. Seibold ²¹, Elizabeth R. Volkman ²², Simon L. F. Walsh²³, Chester V. Oddis ²⁴, Eric S. White ²⁵, Shaney L. Barratt ^{26,27}, Elana J. Bernstein ²⁸, Robyn T. Domsic ²⁹, Paul F. Dellaripa ³⁰, Richard Conway ³¹, Ivan Rosas ³², Nitin Bhatt³³, Vivien Hsu ³⁴, Francesca Ingegnoli ³⁵, Bashar Kahaleh ³⁶, Puneet Garcha ³⁷, Nishant Gupta ³⁸, Surabhi Khanna³⁹, Peter Korsten ⁴⁰, Celia Lin⁴¹, Stephen C. Mathai⁴², Vibeke Strand ⁴³, Tracy J. Doyle⁴⁴, Virginia Steen ⁴⁵, Donald F. Zoz²⁵, Juan Ovalles-Bonilla ⁴⁶, Ignasi Rodriguez-Pinto ⁴⁷, Padmanabha D. Shenoy ⁴⁸, Andrew Lewandoski⁴⁹, Elizabeth Belloli⁵⁰, Alain Lescoat ^{1,51,52}, Vivek Nagaraja ¹, Wen Ye⁵³, Suiyuan Huang⁵³, Toby Maher ⁵⁴ and Dinesh Khanna ^{1,*}

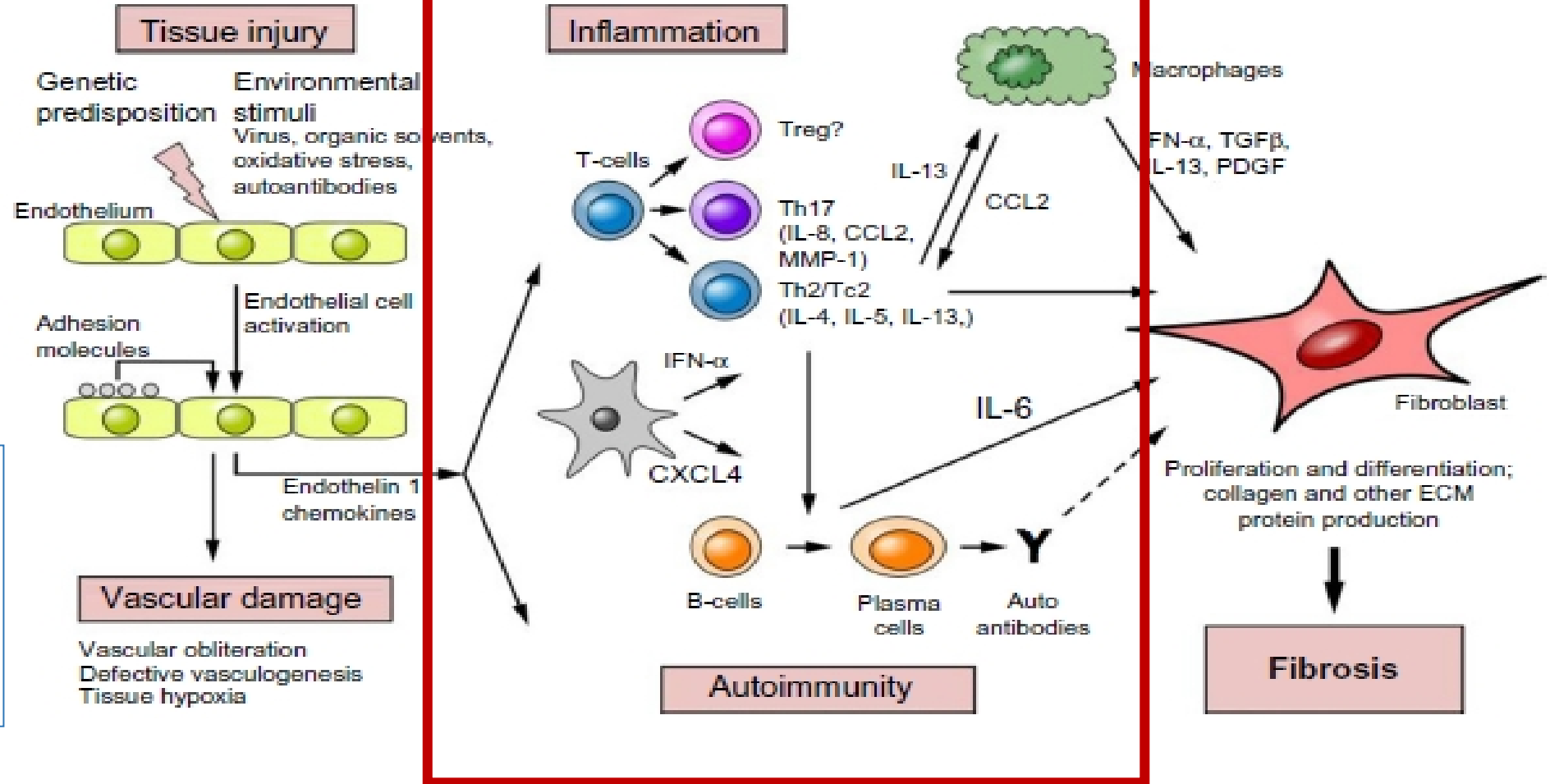
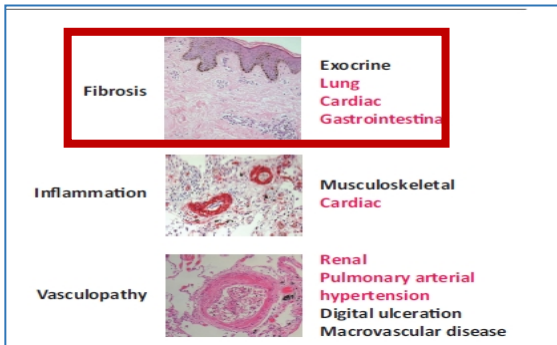
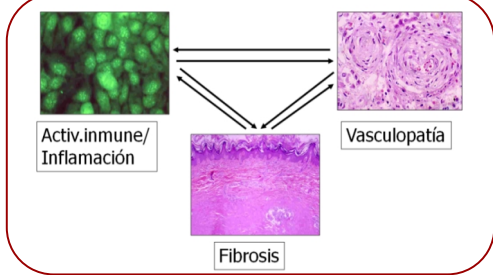
OBJETIVO: Establecer un marco mediante el cual los expertos definan los subtipos clínicos de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica.

El resultado de este trabajo es la base para futuros criterios de clasificación de los pacientes con SSc-EPI

Terapia inmunosupresora para control del proceso inflamatorio

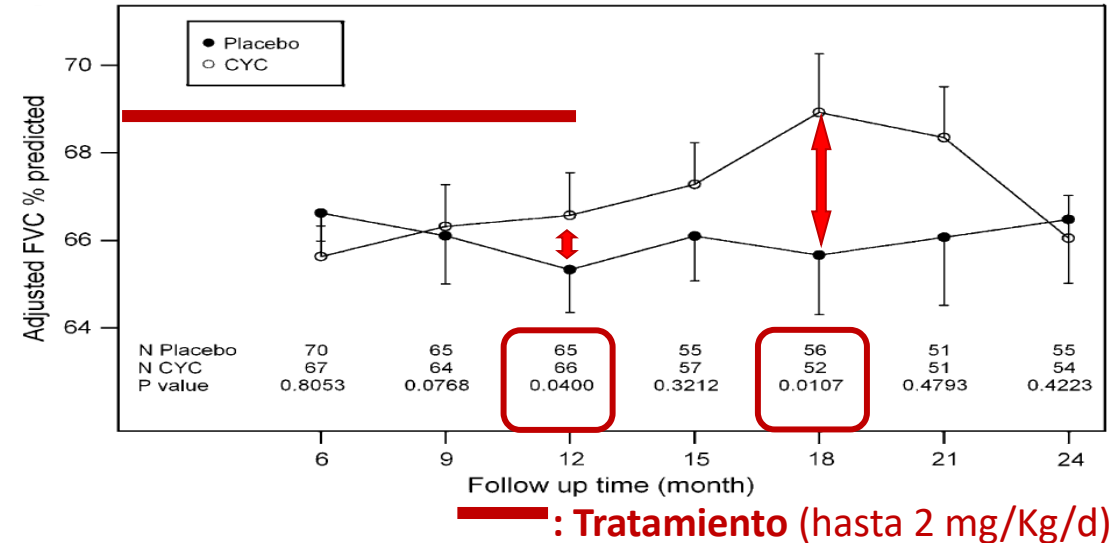
INMOSUPRESORES


Unidad patogénica



Ciclofosfamida

- **Ciclofosfamida:**
 - **Scleroderma Lung Study-I (SLS-I)¹**
 - (CYC ≤ 2 mg/Kg/d v.o x 1 año):
 - a 12 meses: dif de **FVC del 2.53%**
 - a 24 meses: **no diferencias en FVC**
- peor calidad de vida**



 **FAST²** (CYC iv 600mg/m²/mes x 6 m continuado de AZA 2.5mg/kg/dia + prednisona 20mg/48h)

- a 12 meses: dif de **FVC 4.19%** (*p* no significativa)

Ciclofosfamida iv.

Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy in the Treatment of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Long Term Study

C.P. Simeón-Aznar¹, V. Fonollosa-Plá¹, C. Tolosa-Vilella², A. Selva-O'Callaghan¹,
R. Solans-Laqué¹, E. Palliza³, X. Muñoz⁴ and M. Vilardell-Tarrés¹ The Open Respiratory Medicine Journal, 2008, 2, 39-45

Experiencia HUVH

- Centro: H Vall d'Hebron. Barcelona
- Marzo 2000 –Diciembre 2006 : 16 enfermos (10 DcSSc) (10 ATA1/1 ACA)
- CYC ev . 0.6 g/m² . Esquema nefropatía lúpica.
- Duración 2 años
- Evolución: 12 (75%) estabilidad (9) o mejoría (3) de FVC (10% relativa)
- A los 24 meses caída de FVC (10% relativa):
 - AZA
 - repetir CYC (dosis acumuladas <15 gramos)

Micofenolato

- Estudios observacionales sugieren la estabilización o mejoría de FVC
- MMF 1-1.5 g/12 h o MS 720mg/12h x 12-36 meses

	Año	n	mRSS	FVC	DLCO	Spv
Stratton	2001	13	+	=	?	?
Liossis	2006	6	?	+	=	?
Vathuine	2007	16	+	+	+	?
Nihtyanova	2007	109	=	=	=	+
Zamora	2008	17	?	=	=	?
Gerbino	2008	13	?	=	=	?
Derk	2009	15	+	=	=	?
Le	2011	98	+	=	=	?
Simeón	2011	14	?	=	=	?
Fischer	2013	44	?	=	=	?

Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease

Carmen Pilar Simeón-Aznar • Vicent Fonollosa-Plá •
Carles Tolosa-Vilella • Albert Selva-O'Callaghan •
Roser Solans-Laqué • Miquel Vilardell-Tarrés

Clin Rheumatol 2011;11:1383-8

- n= 14
- MS 720mg/12h vo. 1 año
- FVC estable o mejoría 78%

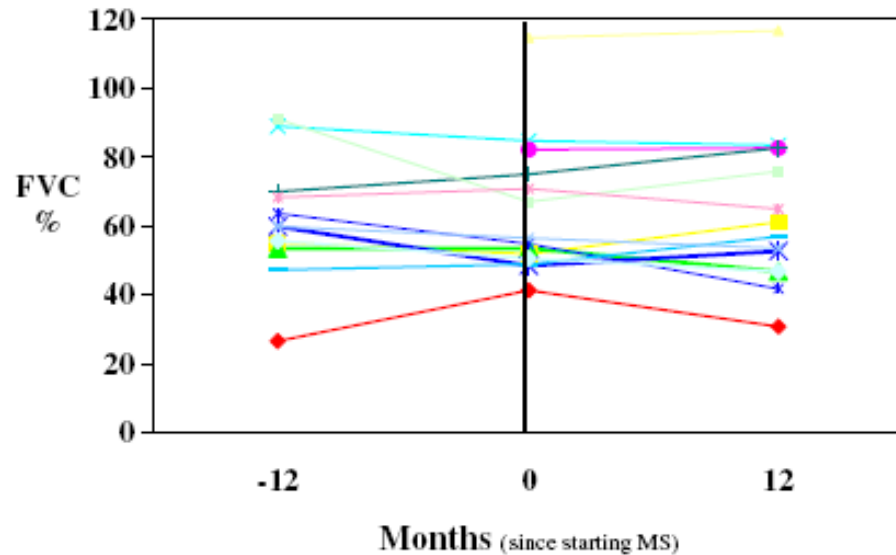


Fig. 1 FVC (percentage of predicted) over time in SSc-ILD patients. Each *line* represents measurements made in each single subject. A time of 0 month indicates when MS was started

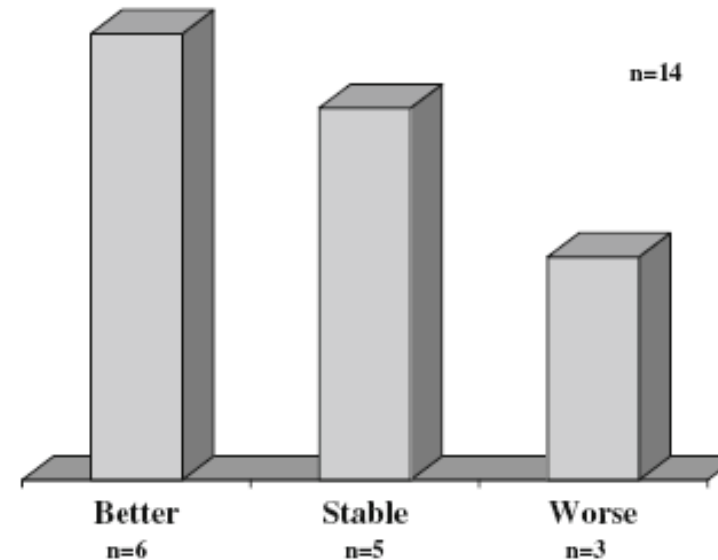
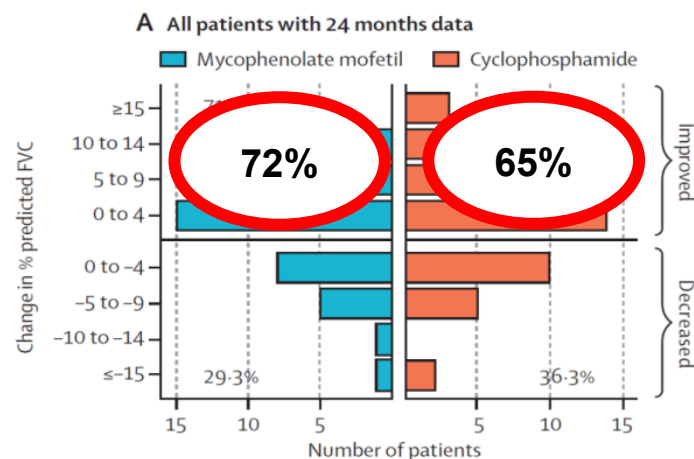
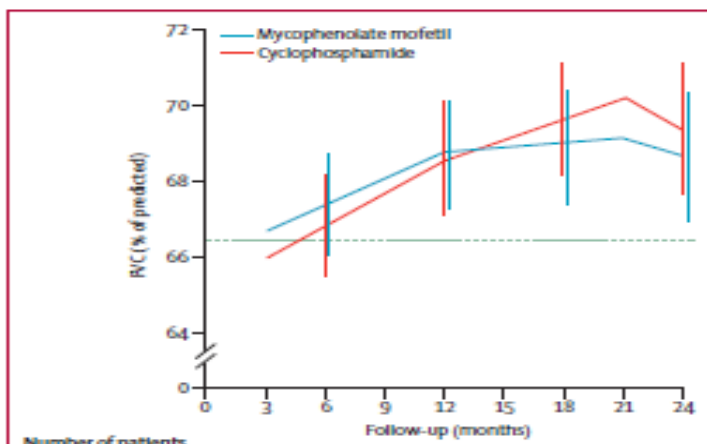


Fig. 2 Summary of the outcome of patients who had either improved, stable or worse FVC over 12 months of treatment

Micofenolato

- Ensayo SLS II: n= 142. 2 años
- Variable principal: FVC
- Ciclofosfamida oral 2mg/k/d 1 año/ **MMF 1.5 g/12 h 2 años**
 - No diferencias en FVC ni m-Rodnan.
 - Mejor perfil de seguridad



	CFM	MMF
Interrupción del tto	49%	29%
Completaron el tto	49%	71%
Iniciaron tto alternativo	23%	4%
EA graves relacionados con el tto	10%	4%
Fallecimientos	15%	7%

Fármaco de elección para el tto de la EPI asociada a SSc

**2023 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment
of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune
Rheumatic Disease**

Guideline Summary

Table 1. Summary of Recommendations for Management of SARD-ILD: First-line ILD Treatment

	Systemic Sclerosis	Myositis	MCTD	Rheumatoid Arthritis	Sjögren's
First-line ILD therapy	Preferred Mycophenolate [†] Tocilizumab Rituximab	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab CNI	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab
	Additional options Cyclophosphamide Nintedanib Azathioprine	JAKi Cyclophosphamide	Tocilizumab Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide
+ Glucocorticoids	Strong recommendation against GCs	Short-term GCs*	Short-term GCs*	Short-term GCs*	Short-term GCs*

■ Strong recommendation *against* ■ Conditional recommendation

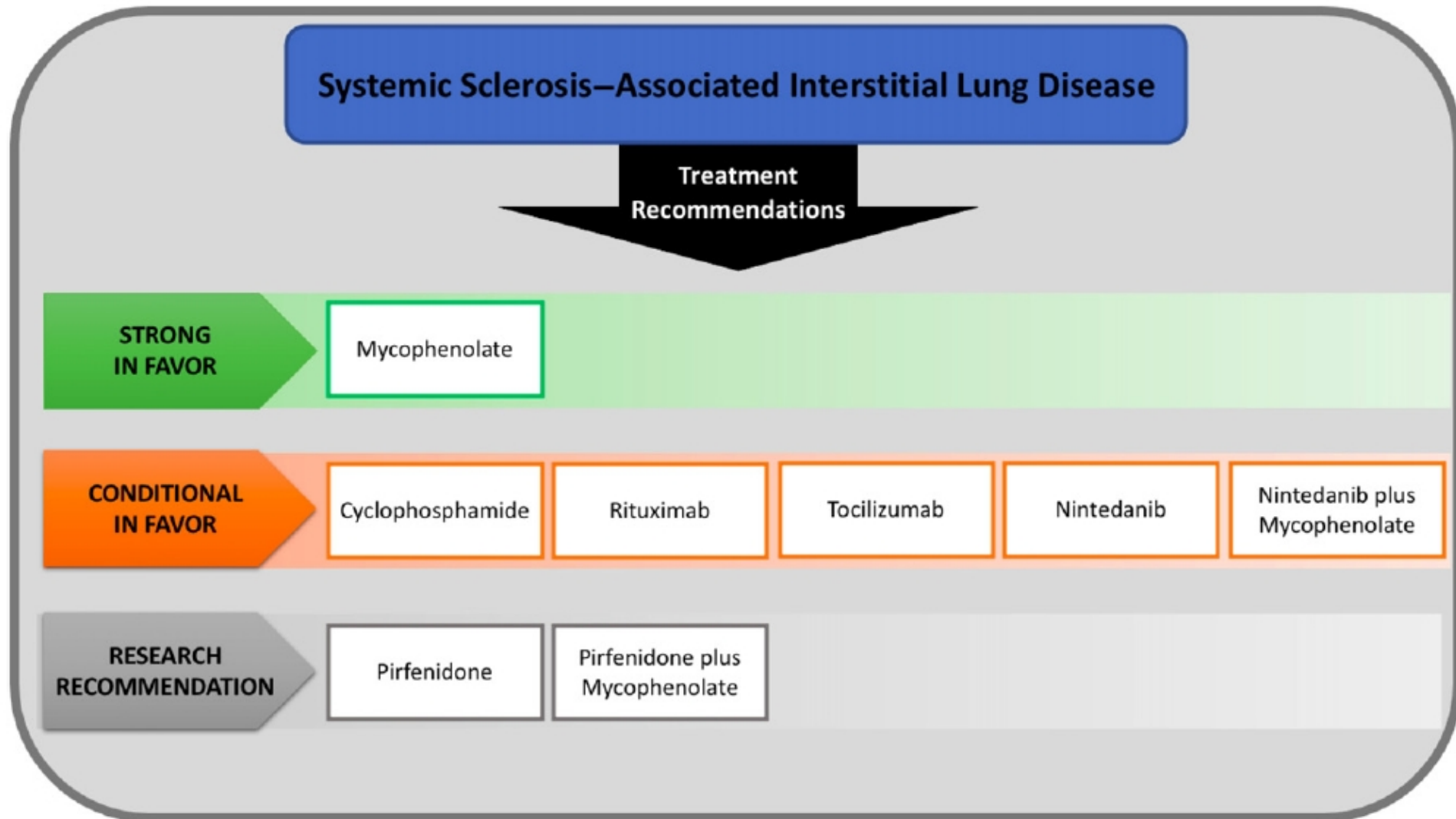
Figure 1: Initial treatment options for the treatment of interstitial lung disease associated with systemic autoimmune rheumatic diseases of interest.

Treatment of Systemic Sclerosis–associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

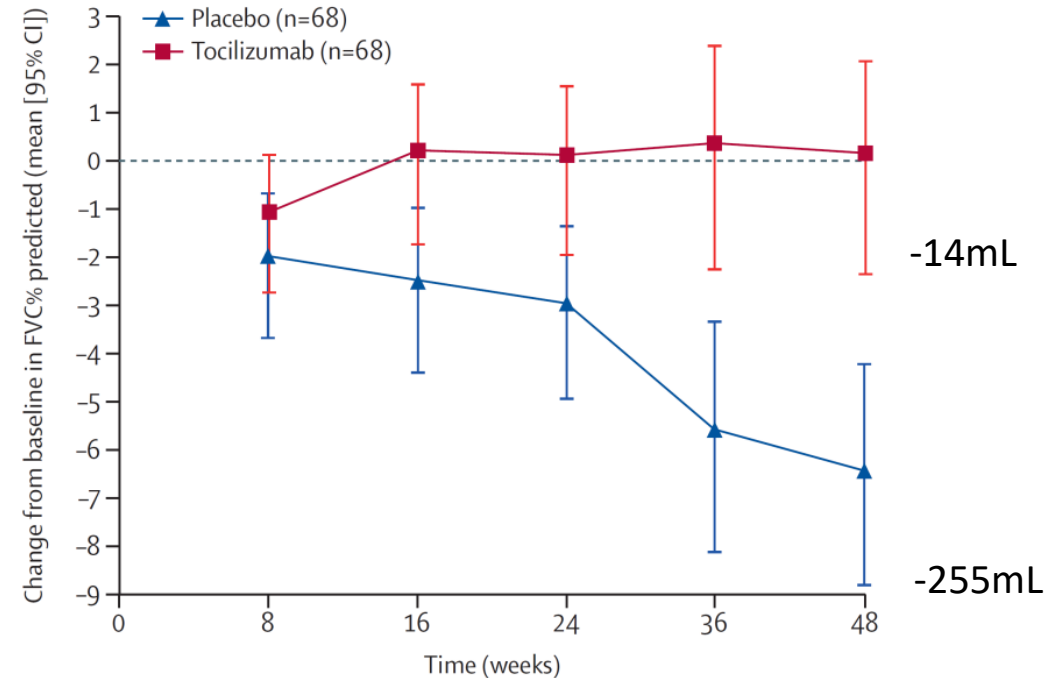
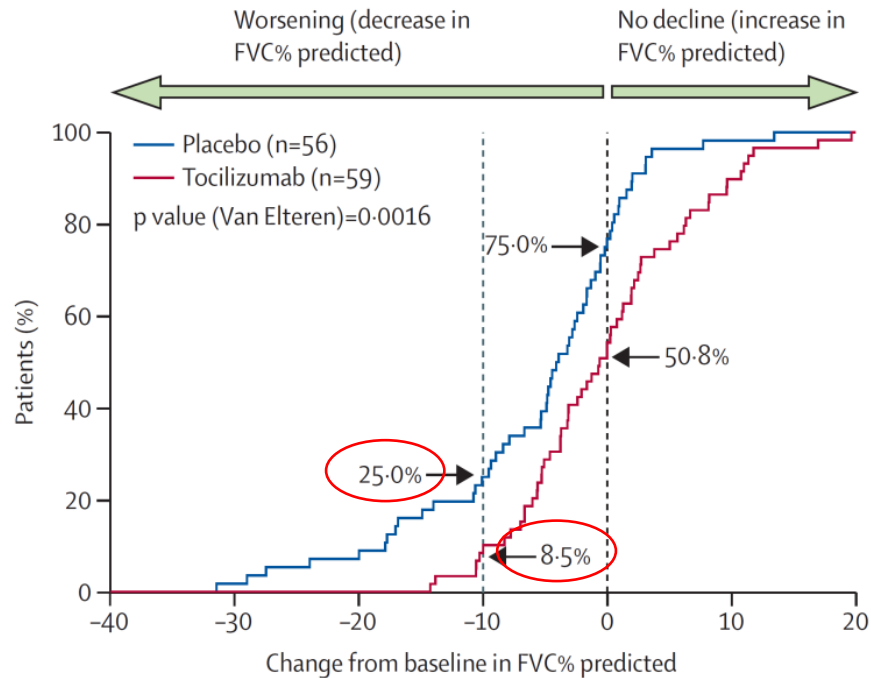
© Ganesh Raghu, Sydney B. Montesi, Richard M. Silver, Tanzib Hossain, Madalina Macrea, Derrick Herman, Hayley Barnes, Ayodeji Adegunsoye, Arata Azuma, Lorinda Chung, Gregory C. Gardner, Kristin B. Highland, Marie Hudson, Robert J. Kaner, Martin Kolb, Mary Beth Scholand, Virginia Steen, Carey C. Thomson, Elizabeth R. Volkman, Fredrick M. Wigley, Dee Burlile, Karen A. Kemper, Shandra L. Knight, and Marya Ghazipura; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Clinical Problems

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS APPROVED MAY 2023



Tocilizumab *(aprobado por FDA para EPI asoc SSc)*

- **Ensayo fase 3 (n=210)**, SSc difusa temprana y con reactantes de fase aguda. **TCZ 162mg/sem sc. vs placebo (no tto IS concomitante)**. No se alcanzó el objetivo primario de disminución de induración cutánea a 48sem.
- **EPI en 65% (n=136)**, **FVC basal 82%** y extensión **TACAR basal en 14-17% (EPI Limitada)**
- **En EPI: menor caída FVC en TCZ -0.1% vs pbo -6.4% a 48sem, dif 4.5% (p<0.001)**

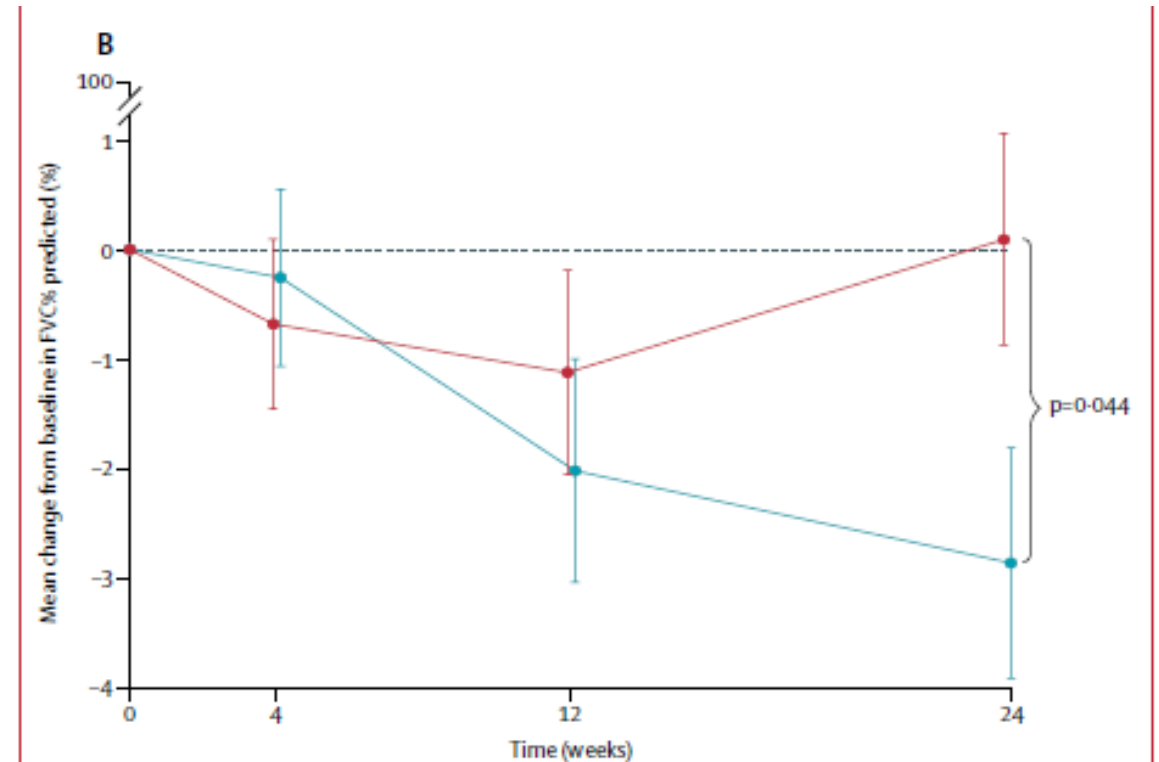


Menor progresión (caída de FVC >10%) de la EPI limitada: 8,5% TCZ vs 25% pbo

Rituximab

- Ensayo a doble ciego randomizado con pbo: RTX 375mg/m²/sem 4 semanas. RTX (n=28) vs pbo (n= 26) . Valoración a las 24s
- Objetivo principal: evolución de esclerosis cutánea (m-Rodnan) . Objetivo secundario: evolución de % FVC y QL

	Rituximab group (n=28)	Placebo group (n=26)
Sex		
Female	25 (89%)	24 (92%)
Male	3 (11%)	2 (8%)
Age, years	49.1 (14.4)	48.3 (9.2)
Diffuse cutaneous systemic sclerosis	23 (82%)	22 (85%)
Disease duration, months	58.5 (0-268)	52.0 (9-248)
mRSS	14.4 (3.7)	15.7 (5.5)
Interstitial lung disease present	25 (89%)	23 (88%)
FVC% predicted	87.9% (15.8)	89.4% (17.9)
%DLCO	84.1% (19.3)	80.6% (16.6)
Surfactant protein-D, ng/mL	151.3 (79.7)	166.8 (126.2)
KL-6, U/mL	678.1 (646.5)	874.4 (1066.1)
Area occupied with interstitial shadows, % of lung fields	13.64% (12.0)	15.39% (13.8)

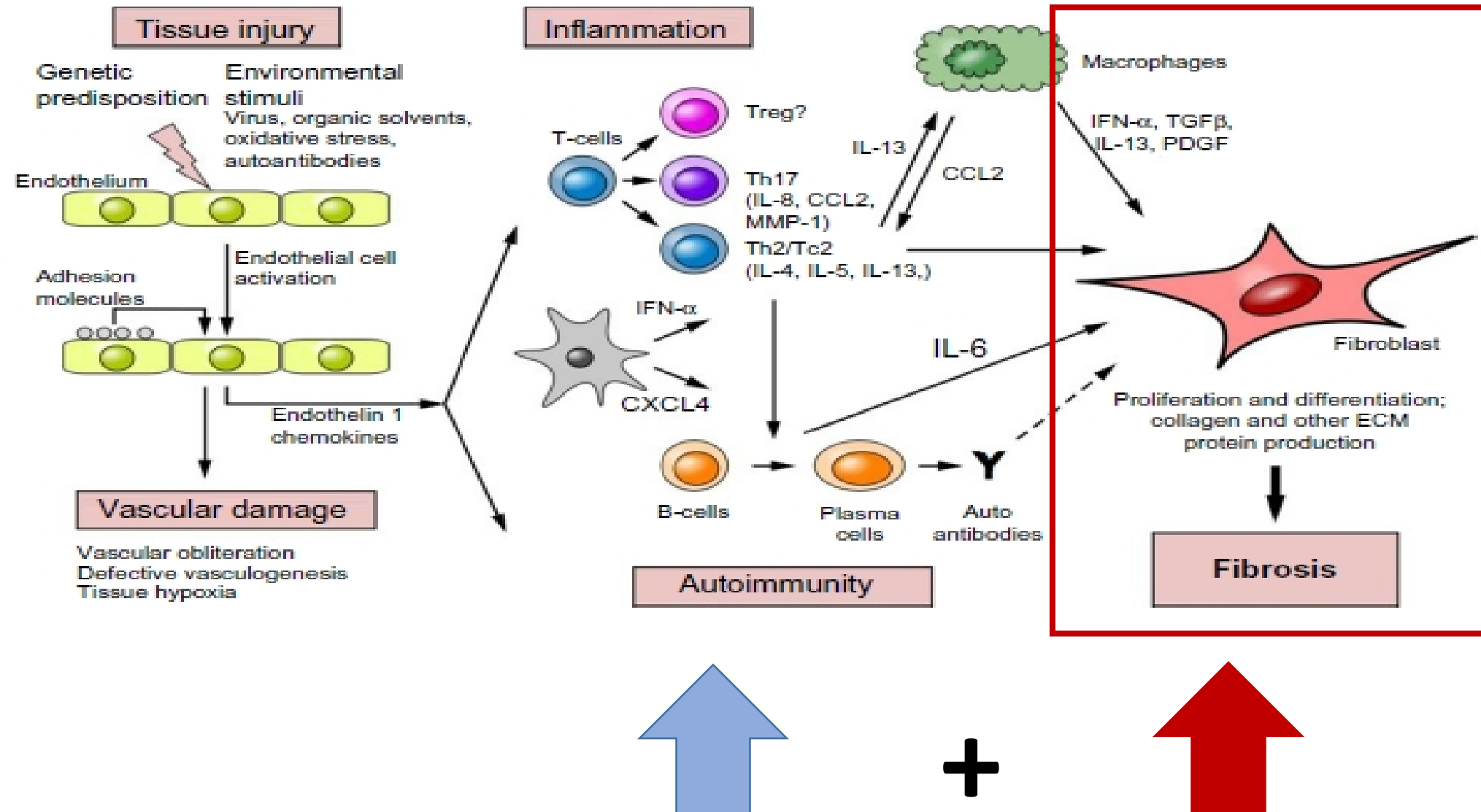


- **Resultados:** m-Rodnan (-6,3 RTX +2,14 pbo)

% FVC RTX vs pbo: ↑ 0,09% vs ↓ 2.87% (Dif.2.96%)

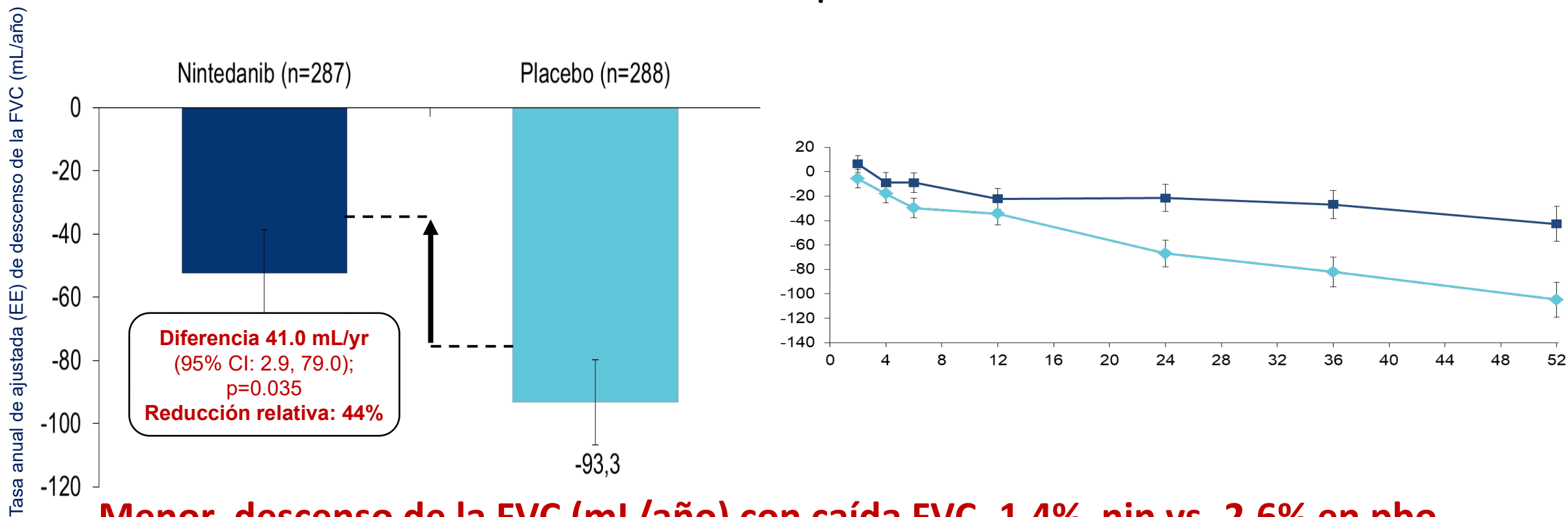
Terapia antifibrótica para preservar la función pulmonar

2019'. Nuevas estrategias de tratamiento antifibrótico



Nintedanib (aprobado por FDA, EMA y AEMPS para SSc con EPI y para FPP*)

- Ensayo fase 3 nintedanib 150mg/12h vs placebo (n=576) (SENSCIS). Duración: 52 semanas
- **EPI ≥10% por TACAR, FVC ≥40% y DLCO 30–89%. Fármacos permitidos: prednisona ≤10 mg/día, MF o MTX**
- Características: **SSc difusas 52%/ATA 60%/ MF 48%**
- Características de la EPI: **FVC 72% Extensión de fibrosis por TAC 30%**



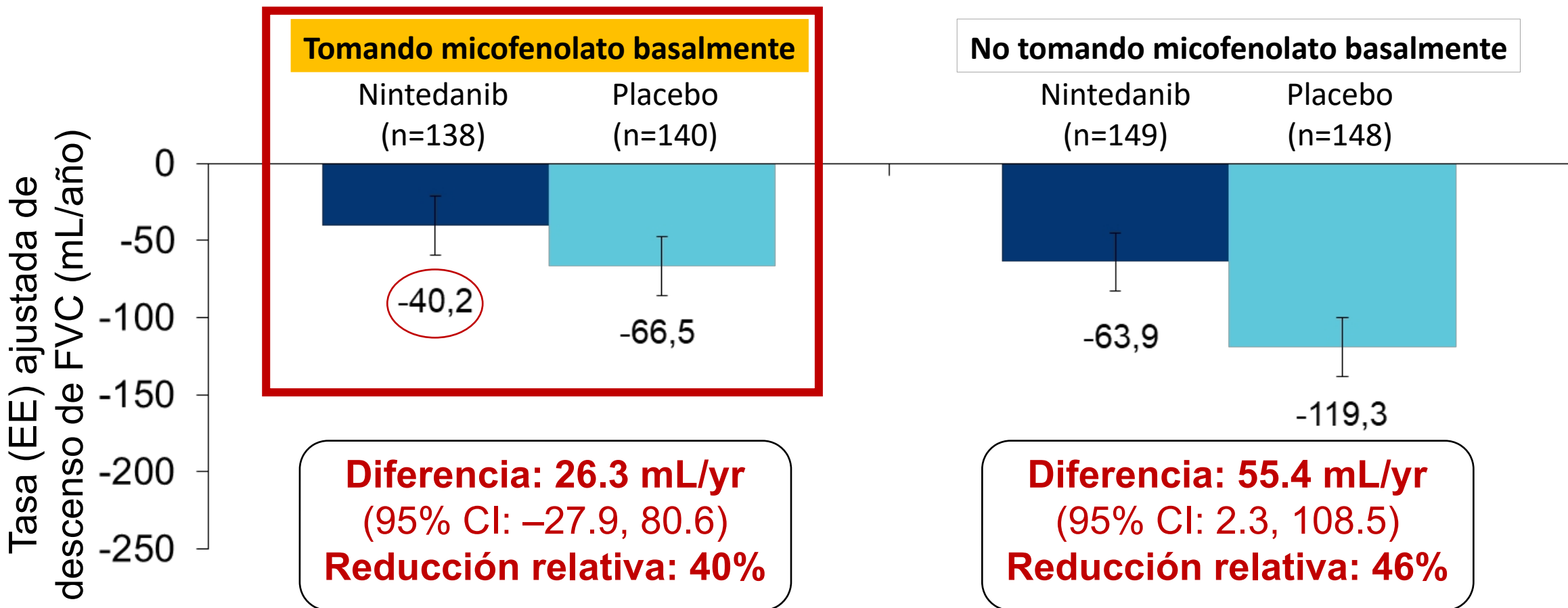
Menor descenso de la FVC (mL/año) con caída FVC -1.4% nin vs -2.6% en pbo

Preservación de la función pulmonar.

* Única indicación financiada por AEMPS

Menor caída en los pacientes con Micofenolato basal

- Descenso de la **FVC ml/año** a las **52 semanas** según el tratamiento basal con **micofenolato**.



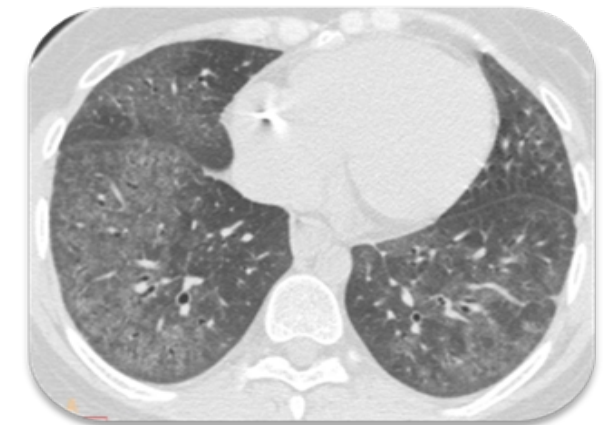
Perfil de efectos adversos equiparable entre grupos MMF / no MMF
Reafirmado en SENCIS ON

Cohorte HVH: Características basales pacientes tratados con Nintedanib

Experiencia HUVH

Características Basales	Nintedanib (n=22)
Edad al inicio dif FR, mediana (RIC)	43.1 (38.6 – 52.2)
Sexo femenino, n (%)	17 (77.3%)
Años desde 1er síntoma no-Raynaud, mediana (RIC)	3.9 (1.7 – 8.8)
Ac. anti-topoisomerasa I positivo, n (%)	10 (45.5%)
Ac anti-RNA pol III, n (%)	3 (13.6%)
Ac anti-RNPC3, n (%)	4 (18.2%)
Ac anti-centrómero, n (%)	2 (9.1%)
ES cutánea difusa, n (%)	6 (27.3%)
Afección digestiva, n (%)	19 (86.4%)
Tratamiento con micofenolato, n (%)	17 (77.3%)
Tratamiento previo con ciclofosfamida, n (%)	7 (31.8%)
Tratamiento previo o concomitante con rituximab, n (%)	8 (36.4%)

TCAR y PFR basales	Nintedanib (n=22)
Extensión de la fibrosis en TCAR, mediana (RIC)	29.7 (20.0 – 39.9)
FVC, % predicha, mediana (RIC)	59.5 (47.8 – 68.0)
DLCO, % predicha, mediana (RIC)	35.1 (23.0 – 50.8)



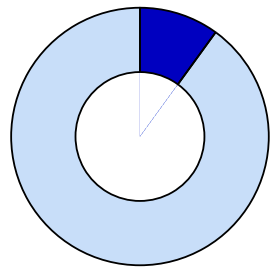
Cohorte HVH: Progresión según diferentes criterios

Progresión a los 12 meses según diferentes criterios



Goh 2017

caída relativa FVC >10% o
FVC 5-9% + DLCO >15%

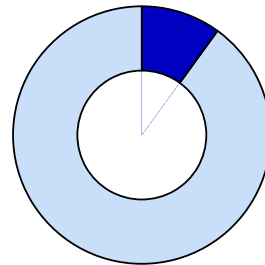


2 (10%)



INBUILD 2019

caída relativa FVC >10% o FVC 5-9%

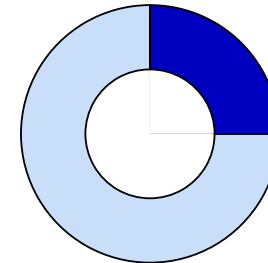


2 (10%)



ATS 2022

caída absoluta FVC >5% o
caída absoluta en la DLCO >10%



5 (25%)

Comparativo

Cohorte HVH SSc/BILD (EPI-SSc:168 pacientes)

30/131 (25%)

47/131 (35.9%)

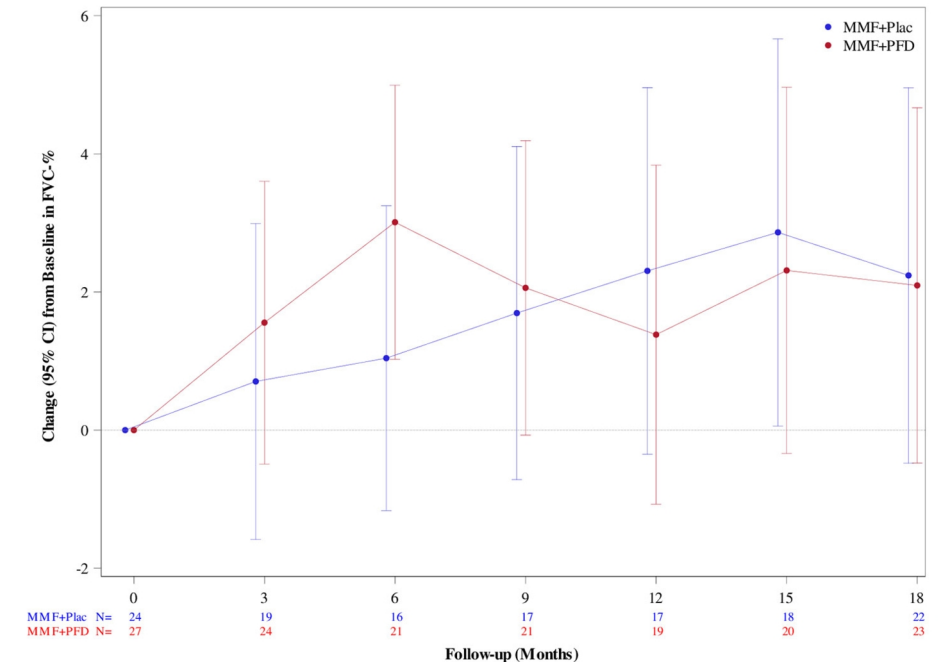
52/131 (39.7%)

Pirfenidona

RESULTADOS PRELIMINARES

N: 51 pacientes (STOP reclutamiento por COVID-19)

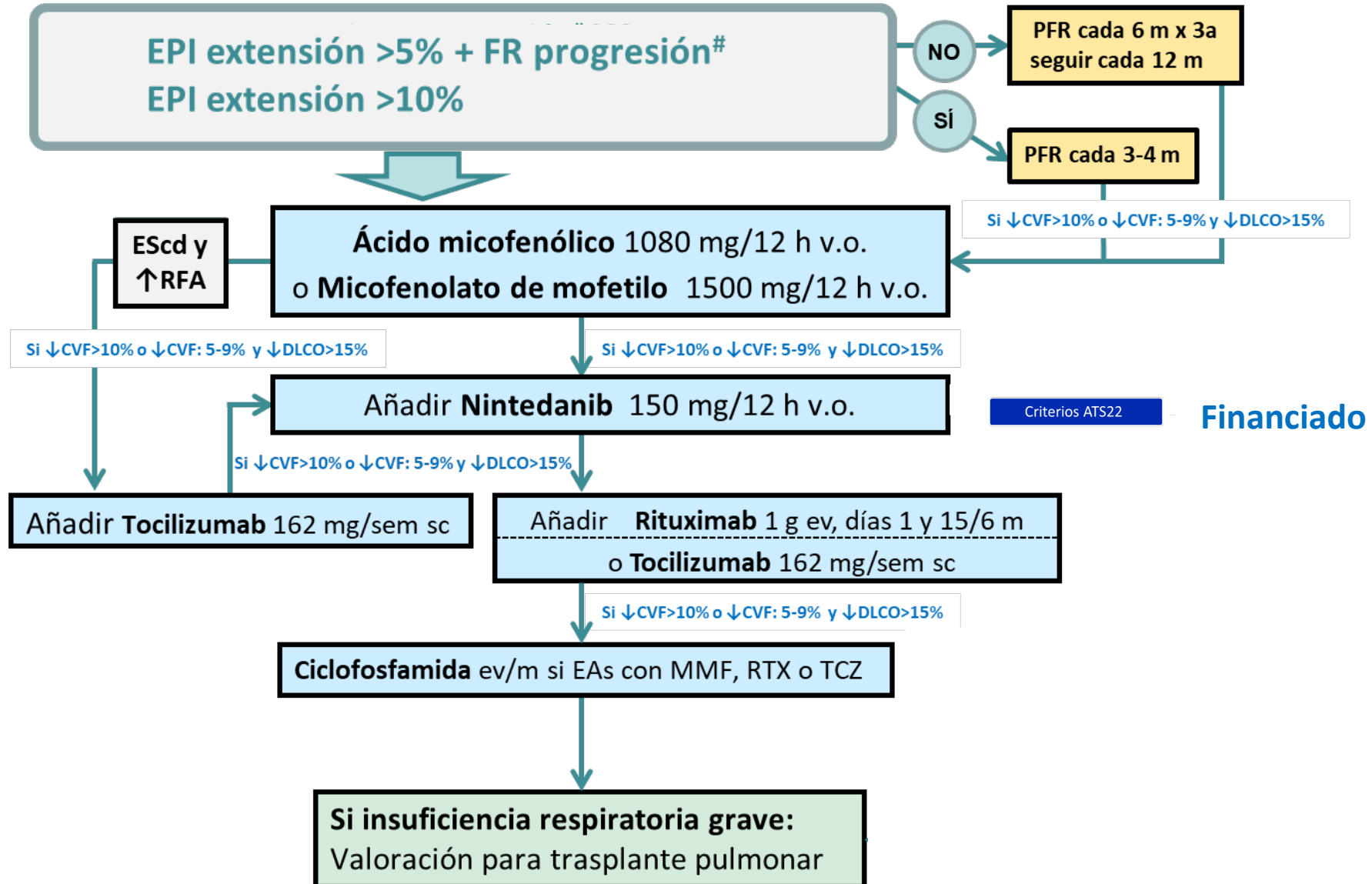
- **SLS III (2): (27)MMF (1500mg/12h) - pirfenidona (801mg/8h) vs (24) MMF (1500mg/12h) - placebo**
- **Δ FVC 18m: MMF-pirfenidona +2.09% vs MMF-placebo +2.24%, (p=0.93)**
- Tendencia a mejoría HRCT-QILD WL en MMF-pirfenidona, dif -3.51 (p=0.12)
- **Mejoría PROMIS-29 en MMF-pirfenidona, dif +3.67 (p=0.04)**
- **No diferencias en la evolución de la FVC**



Perfil de seguridad: EA - 74,1% MMF+PFD vs 29% MMF+pbo (gastrointestinal, foto sensibilidad)

Discontinuación prematura en 7/27 (25%) del grupo MMF+PFD por EA

Algoritmo de tratamiento de EPI-SSc. Unidad H. Vall d'Hebron



#Factores de riesgo de progresión:

RFA, ATA-I, anti-RNPC3, ES cutánea difusa, ES de corta evolución, sexo masculino

Table 1. Questions for initial expert interview guide

Questions

1. Could you describe your experience in the field of ILD and your involvement in ILD MDM(s)?
 2. What do you think the role of the ILD MDM is?
 3. Who do you think should be involved in the ILD MDM?
 4. What do you think are the key elements in an ILD MDM?
 5. How much preparation goes into the ILD MDM?
 6. How do you come to a consensus for each case discussed at the MDM?
 7. What do you think are challenges that ILD MDM commonly face?
 8. How do you think an ILD MDM could improve itself?
-

Comité de EPI. Hospital Universitari Vall d'Hebron

2015



COMITÉ DE MALATIA PULMONAR INTERSTICIAL

DATA: 2015

ASISTENTES:

Dr. Alfredo Guillen	Dra. Esther Pallisa	Dra. Carmen Pilar Simeon
Dr. Diego Varona	Dra. Ana Villar	Dra. Irene Sansano

2022



COMITÉ DE MALATIA PULMONAR INTERSTICIAL

DATA:

ASISTENTES:

Dr. Alfredo Guillen	Dra. Esther Pallisa	Dr. Oscar Persiva
Dra. Ana Lucia Sanchez	Dra. Irene Sansano	Dra. Carmen Pilar Simeon
Dr. Diego Varona	Dra. Ana Villar	Dr. Jaume Mestre
Dr. Ernesto Trallero	Dra. Irene Bello	Dra. Roser Solans
Dr. Albert Selva	Dr. I. Ojanguren	Dr. A. Gil
Dra. Cristina Berastegui	Dra. Berta Saez	Dr. Del Carpio

x3



INVESTIGACIÓN BÁSICA



CSIC
ipbln

**Equipo Javier Martín
Granada**



EQUIPO/UNIDAD MUTIDISCIPLINAR



**Unidad de EAS (Medicina Interna). Consulta Esclerodermia
Inmunología: Roger Colobrán, Maite Sanz, Laura Viñas, Janire Perurena**

**Neumología: Unidad de Enfermedad Pulmonar Intersticial. Ana Villar
Unidad de Tx y Patología Vasculat Pulmonar Manuel López Meseguer**

Comités multidisciplinares de EPI y de HP

Digestivo: Unidad de Motilidad Digestiva. Luis Alcalá. Carolina Malagelada

Cardiología: Jose Rodríguez Palomares. Comité de Afec CV en EAS

Traumatología: Unidad de Cirugía de Mano. Álex Lluch

Rehabilitación: Judith Sánchez Raya

Unidad de curas de heridas crónicas: Emi Mateo, Ester Cabello y Belén Roca

Medicina Preventiva. Xavier Martínez

Infecciosas. Isabel Ruiz

EPID en la Esclerodermia: cuándo y cómo tratar.

Carmen Pilar Simeón
Servicio de Medicina Interna
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

III CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA DE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES

Islantilla, Huelva, 19 al 21 de Febrero 2009

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 50, No. 1, January 2007, pp 9-12
DOI 10.1002/art.22315
© 2007, American College of Rheumatology

EDITORIAL

Treatment of Pulmonary Fibrosis in Systemic Sclerosis: Light at the End of the Tunnel?

Frank A. Wollheim

