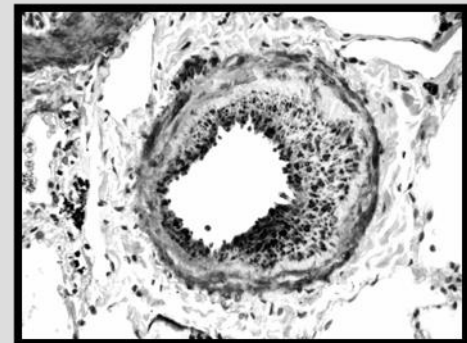
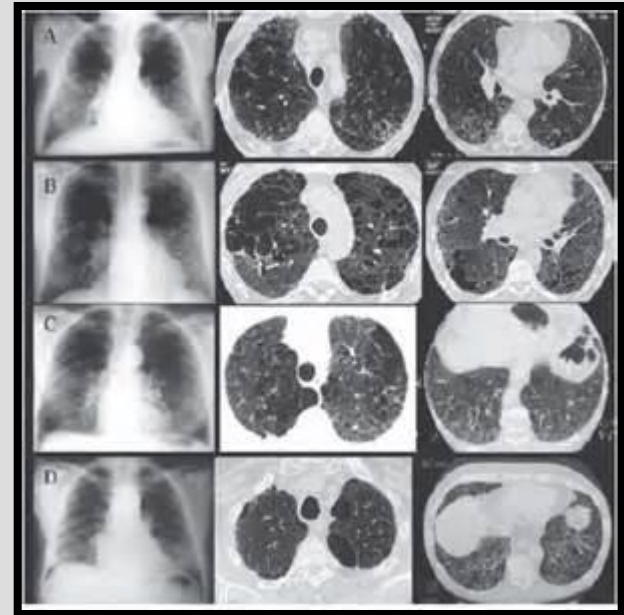


Fibrosi i Hipertensió Pulmonar



Isabel Blanco

Servei de Pneumologia
Institut Clínic del Tórax
Hospital Clínic de Barcelona

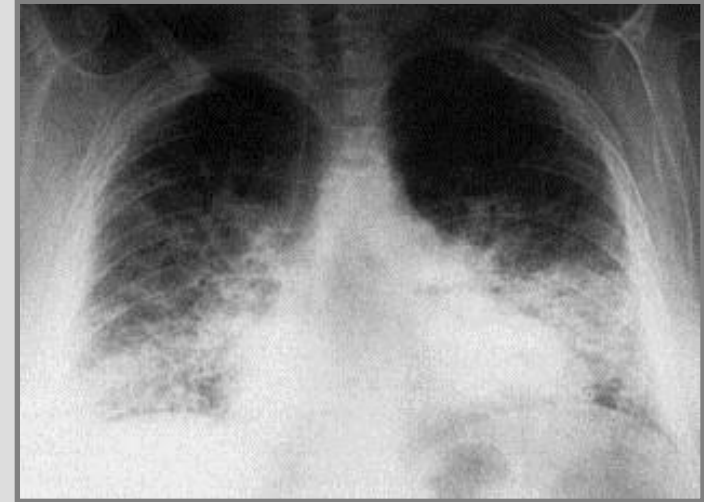
Sitges, 12 Abril 2013



CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Hipertensió Pulmonar a la Fibrosi Pulmonar Idiopàtica

- **Conceptes**
- **Magnitud del problema**
- **Relevancia Clínica**
- **Com la diagnostiquem?**
- **Com podem tractar-la?**



Conceptes

Fibrosi Pulmonar Idiopàtica

És una neumonia intersticial fibrosant crònica, limitada al pulmó, de causa desconeguda, que afecta generalment a adults >50 anys i associada al patró radiològic i/o histològic de neumonia intersticial usual

Presió arterial pulmonar (PAP)

Repòs: ≤ 20 mmHg (Kovacs. ERJ 2009)

Hipertensió pulmonar:

PAP ≥ 25 mmHg

Prevalencia d'HP confirmada CCD a FPI

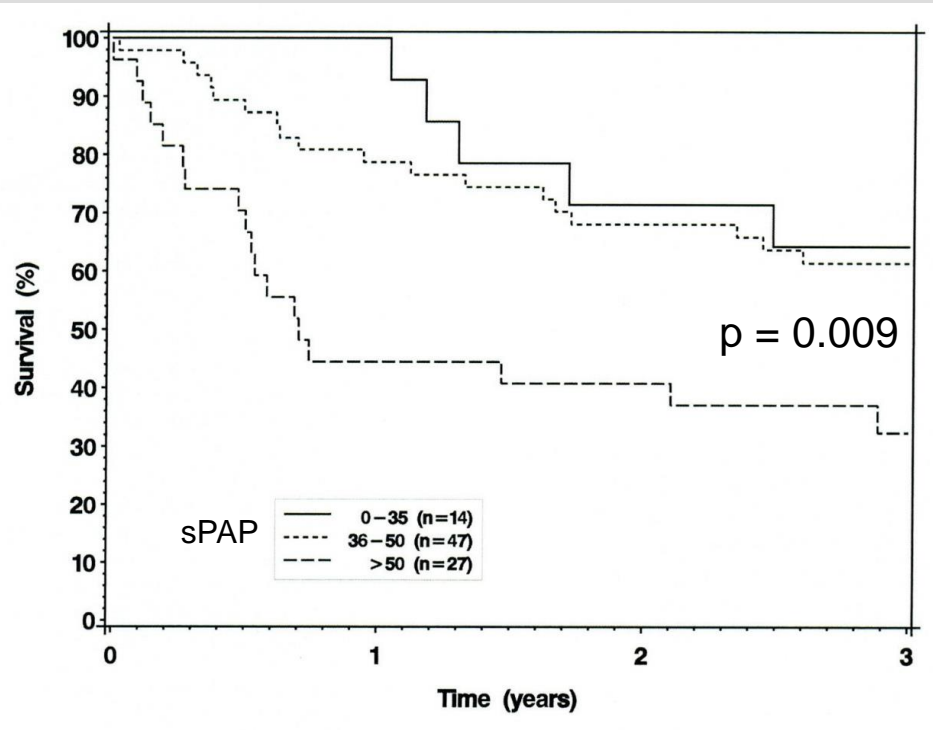
Autor	% amb HP	Mètode	Població
Hamada K, Chest 2007	8.1%	CCD, mPAP >25 mmHg	FPI, al diagnòstic (n=70)
Kimura M, Respiration 2012	14.9% (5%)	CCD, mPAP >25 mmHg (CCD, mPAP >35 mmHg)	FPI, al diagnòstic (N=101)

Prevalencia d'HP confirmada CCD FPI (pre-TPL)

Autor	% HP	Mètode	Població
Lettieri CJ, Chest 2006;129:746	31.6% (2%)	CCD, mPAP > 25 mmHg (CCD, mPAP > 40 mmHg)	FPI, pre trasplant (n=79)
Lederer D, AJRCCM 2006;174:659	44%	CCD, mPAP > 25 mmHg	FPI, pre trasplant (n=376)
Nathan SD, Chest 2007;131:657	40.7%	CCD, mPAP > 25 mmHg	FPI, pre trasplant (n=118)
Shorr AF, ERJ 2007;30:715	46.1% (9.1%)	CCD, mPAP > 25 mmHg (CCD, mPAP > 40 mmHg)	FPI, pre trasplant (n=2525)
Zisman DA, Respir Med 2007;101:2153	39%	CCD, mPAP > 25 mmHg	FPI, pre trasplant (n=60)
Modrykamen AM, Respir Care 2010;55:584	43%	CCD, mPAP > 25 mmHg	FPI, pre trasplant (n=58)
Minai OA, Respir Med 2012;106:1613	44% (5%)	CCD, mPAP ≥ 25 mmHg (CCD, mPAP ≥ 40 mmHg)	FPI, pre trasplant (n=124)

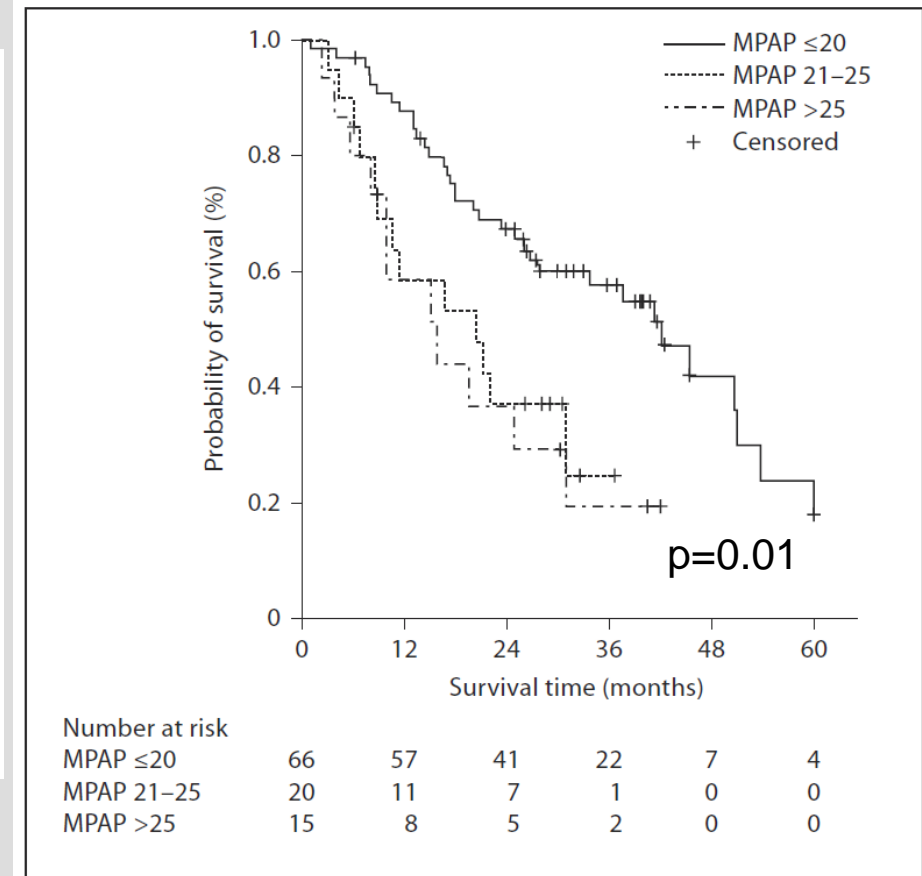
Presència d'HP condiciona pronòstic FPI

N=487 FPI, 136 avaluats ecocardio



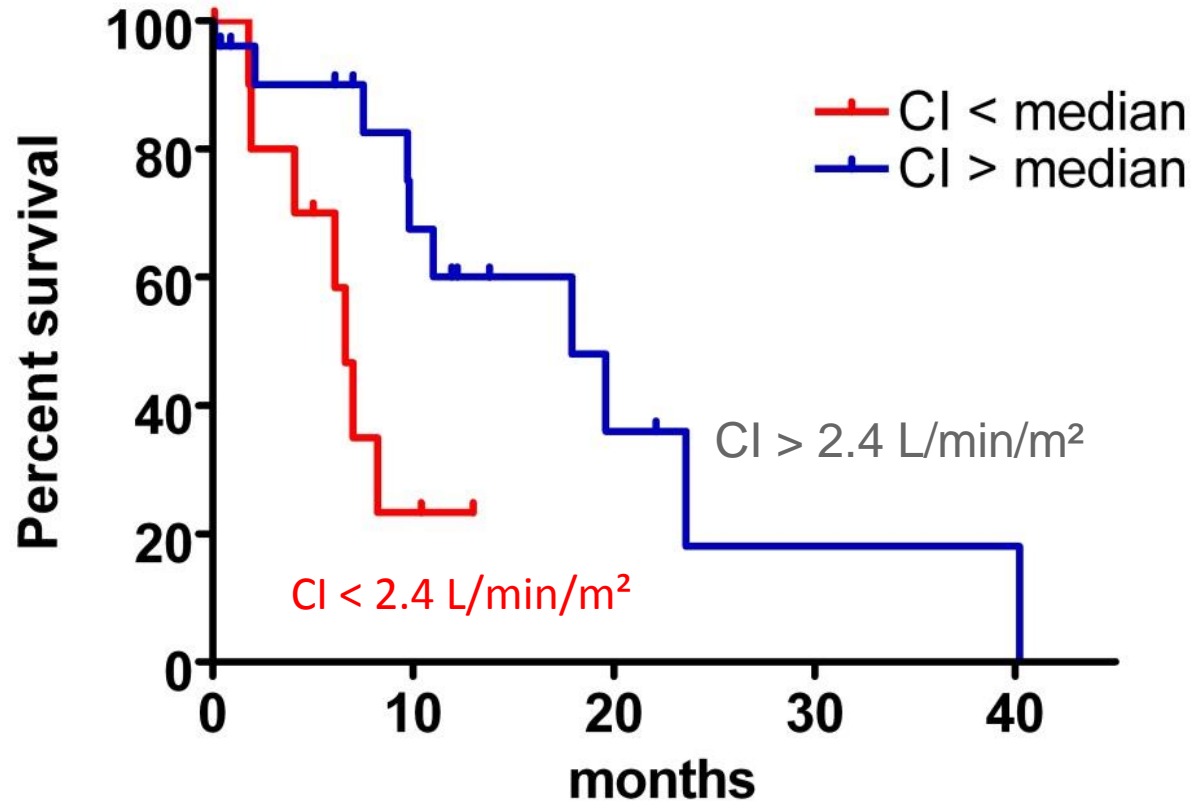
Nadrous. *Chest* 2005;128:2393

N=101 FPI, avaluats CCD



Kimura M. *Respiration* 2012

Presència d'HP condiciona pronòstic FPI -índex cardíac-



Menor Supervivència:

- RVP ↑
- FC ↑
- IC ↓
- DLCO ↓

La HP empitjora les alteracions funcionals de la FPI

- La presència d'HP afegida a la FPI:
 - menor DLCO
 - menor oxigenació arterial
 - menor capacitat d'exercici
 - major desaturació durant l'esforç
- independentment de la funció pulmonar

AK Boutou et al, *Respirology* 16:451, 2011
OA Minai et al, *Respir Med* 106:1613, 2012
CU Andersen et al, *Respir Med* 106:875, 2012
Gläser S, *Respir Med* 103:317, 2009

Diagnòstic FPI-HP

FPI-HP

- Confirmació de FPI
- A la H^a clínica s'afegeix:
 - Pitjor curs clínic
 - DLCO desproporcionadament baixa, respecte la restricció
 - Quadres d'insuficiència cardíaca dreta
- Diagnòstic de sospita: ecocardiografia Doppler
- Diagnòstic de confirmació: estudi hemodinàmic pulmonar

Indicacions d'estudi hemodinàmic a la FPI

-Recomanacions-

1. en candidats a trasplantament de pulmó
2. quan l'empitjorament clínic i la limitació de la tolerància d'esforç són desproporcionats a la insuficiència respiratòria
3. quan les alteracions de l'intercanvi de gasos (DLCO baixa i hipoxèmia durant l'esforç) són desproporcionades al trastorn ventilatori
4. quan es sospita HP severa per mesures no invasives i s'està considerant el tractament o la inclusió en assaigs clínics o registres
5. quan hi ha sospita de disfunció cardíaca esquerra sistòlica o diastòlica i la determinació de la PAWP podria alterar la conducta a seguir

Hipertensió pulmonar a la FPI

-característiques hemodinàmiques-

❖ HP lleu-moderada

❖ mPAP, 25-35 mmHg

❖ CC preservat, IC normal

❖ IC, 2.6-4.5 L/min/m²

❖ RVP moderadament incrementada

❖ RVP, 3-5 mmHg/min/m²

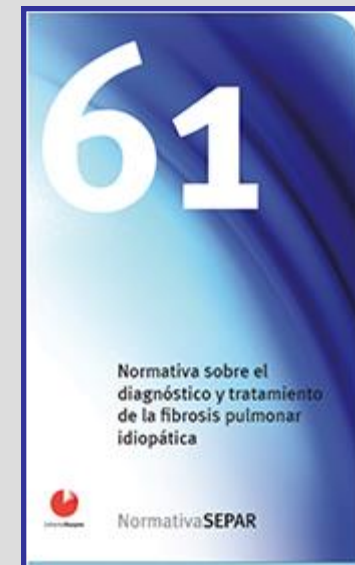
❖ PAWP normal

❖ PAWP, < 15 mmHg

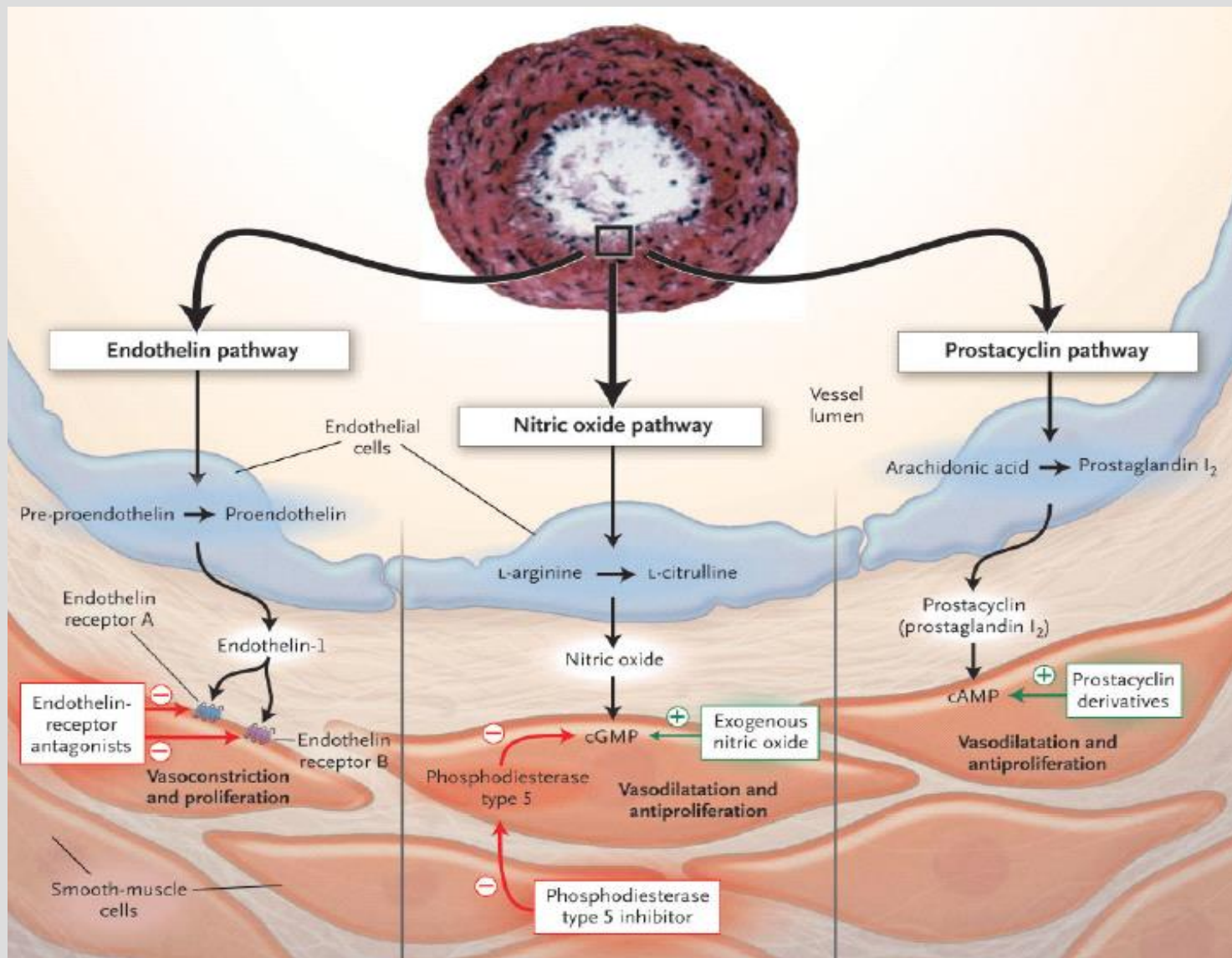
Hipertensió pulmonar a la FPI

-Tractament-

Agente	Mecanismo de acció	Recomendaciones
Recomendado en pacientes seleccionados		
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti TGF β 1	Sí, recomendació moderada*
NAC en monoterapia	Antioxidante	No, recomendació débil
No recomendados		
Esteroides + Azatioprina + NAC	Immunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulació	Anticoagulante	No utilizar
Bosentan	Antagonismo dual del receptor de la endotelina	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Immunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Immunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferació/síntesis del colágeno	No utilizar
Ciclosporina A	Immunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti TNF alfa	No utilizar
Interferon gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar



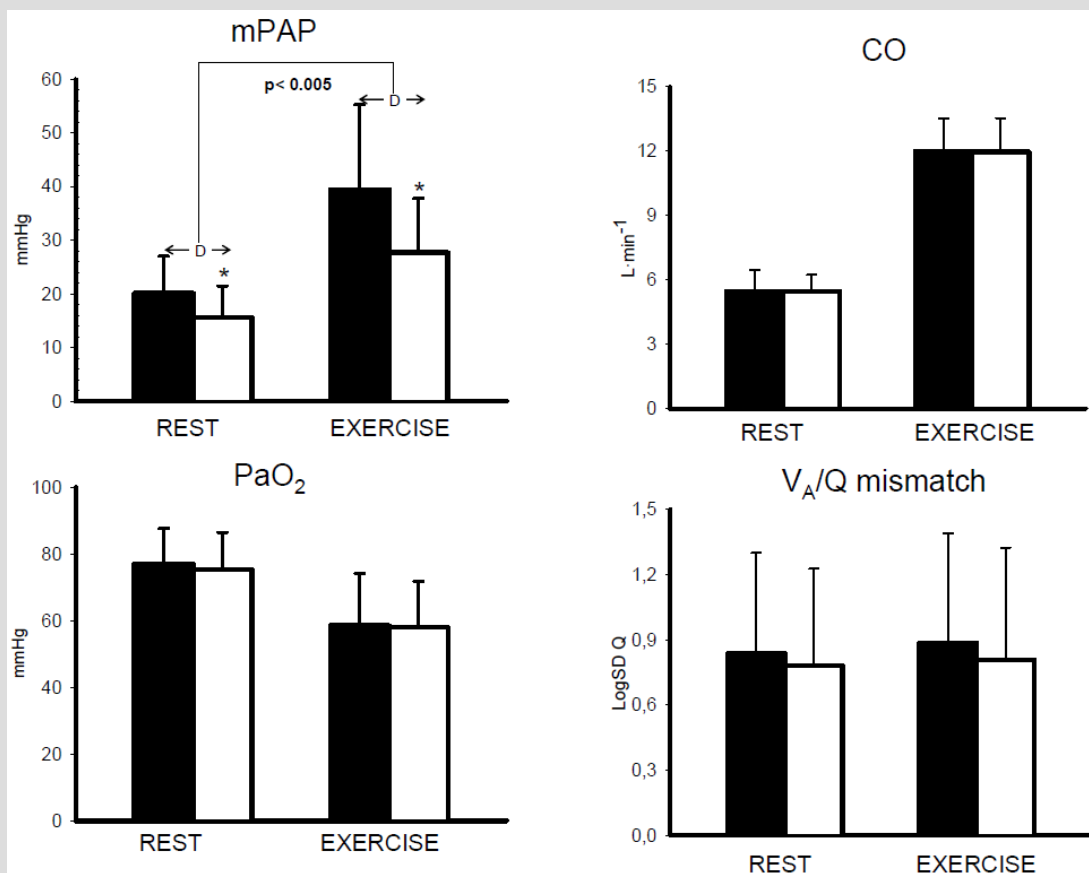
Terapia Específica d'Hipertensió Pulmonar



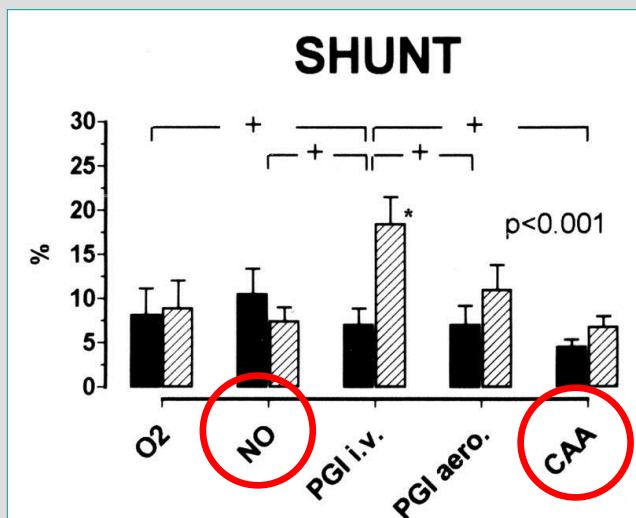
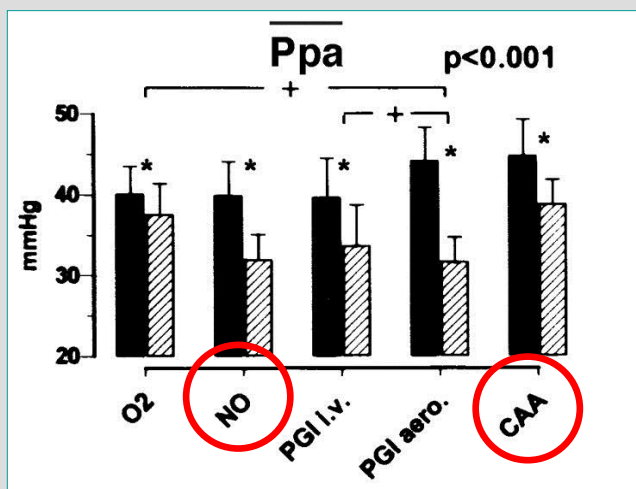
Vasodilatadors sistèmics i inhalats en el ttm de HP associada a la FPI

N=7 pacients FPI

- 7 pacients amb FPI (FVC 60% ref, DLCO 52% ref)
- PAP: repòs 20 mmHg, exercici 40 mmHg
- Procediments:
 - Repòs & submaximal exercici
 - Respirant aire i 40 ppm NO
- Mesures:
 - Hemodinàmica
 - Intercanvi gasos: GSA, distribucions V_A/Q (MIGET)



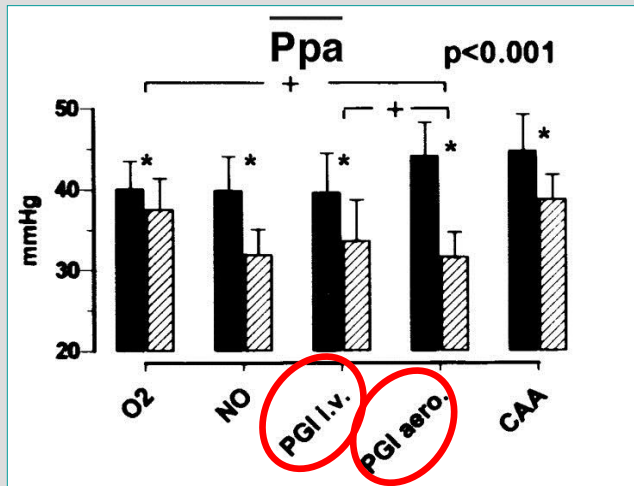
Vasodilatadors sistèmics i inhalats en el ttm de HP associada a la FPI



- 8 pacients amb FPI
- HP significativa per CCD
- Procediments:
 - Repòs
 - Post administració de dif. VD
- Mesures:
 - Hemodinàmica
 - Intercanvi gasos: distribucions V_A/Q (MIGET)

Prostanoids

en el ttm de HP associada a la FPI

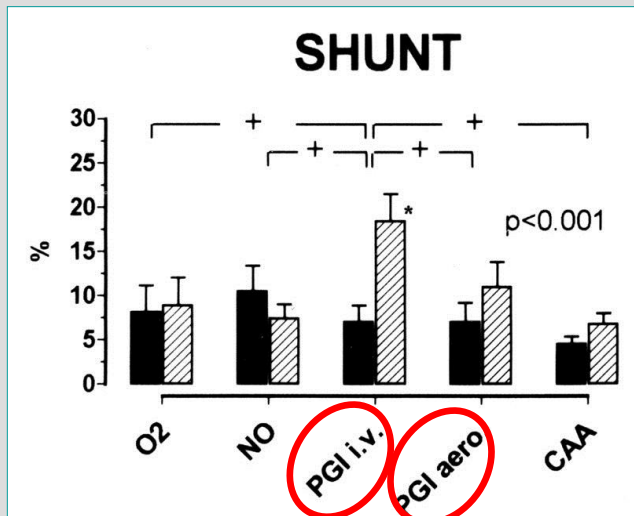


Prostanoids intravenosos / sistèmics:

- Millora la hemodinàmica
- Augmenten el shunt
- Deteriorenen l'intercanvi de gasos

Prostanoids inhalats:

- Redueixen la PAPm i RVP
- Mantenen l'intercanvi de gasos

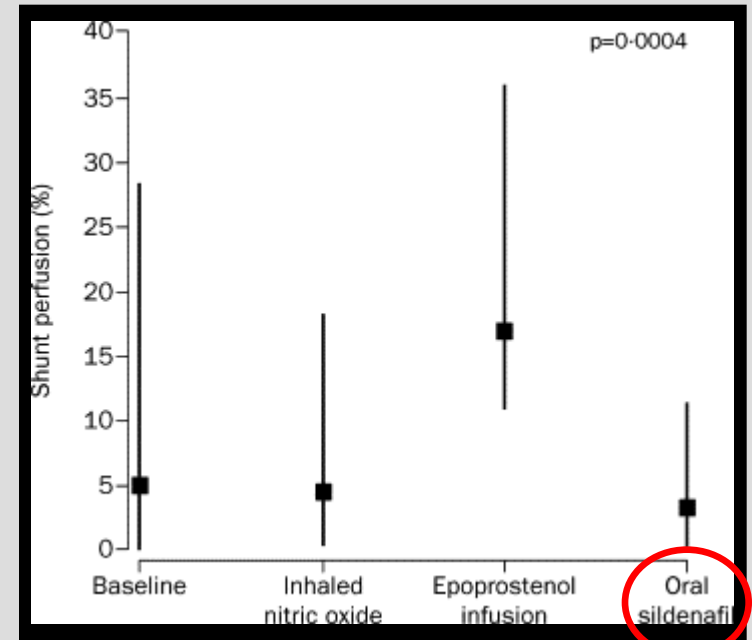
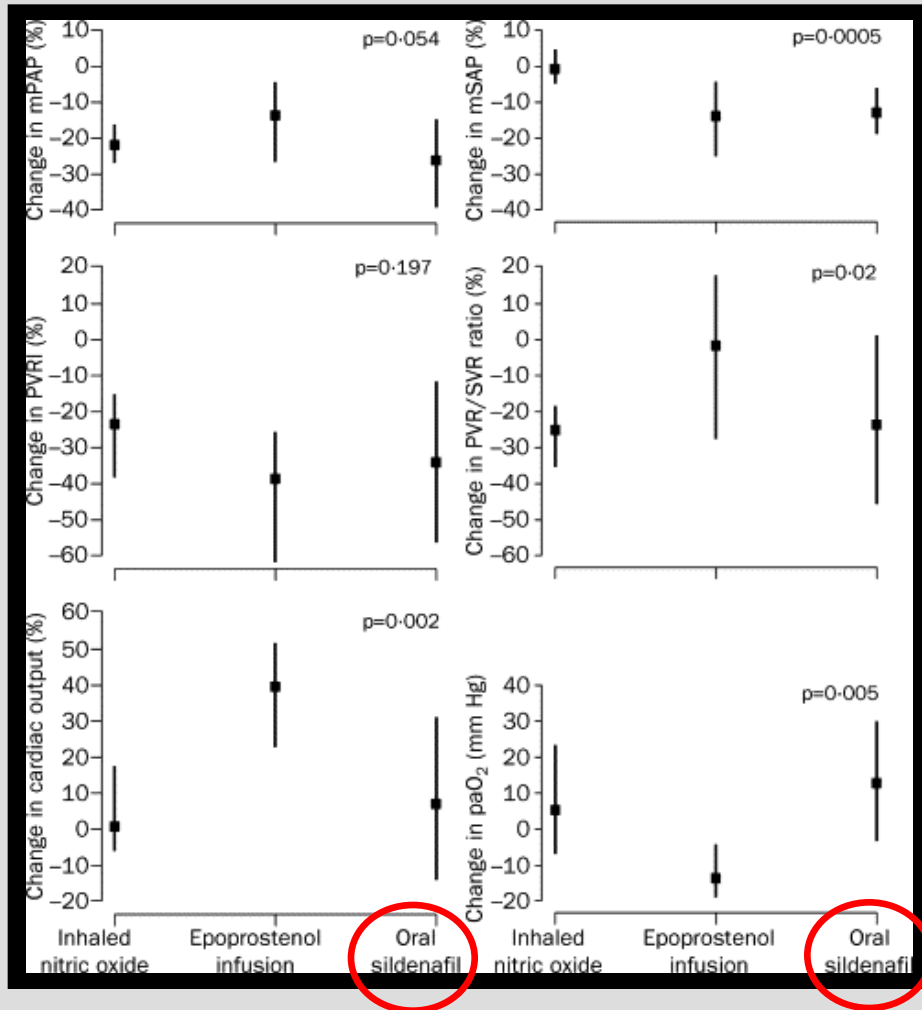


Falten resultats d'estudis a llarg termini

Sildenafil

en el ttm de HP associada a la FPI

n= 16 PAP 40 mmHg



Redueix la PAPm i RVP i produeix augment del IC, mentre es manté l'intercanvi de gasos

Sildenafil

en el ttm de HP associada a la FPI

STEP-IPF trial

NEJM 2010;363:620-8

Canvi en PM6M >20%

- Sildenafil: 9/89 (10%)
- Placebo: 6/91 (7%)

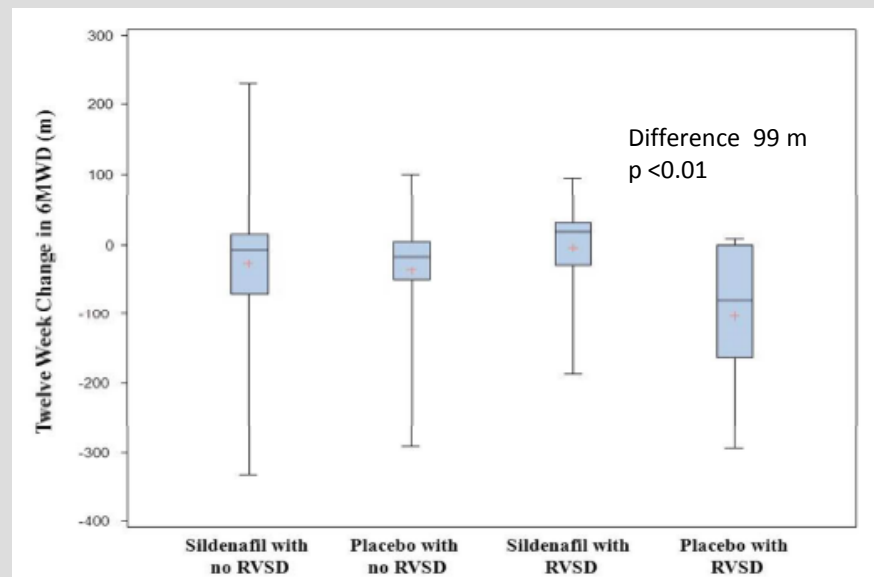
Characteristic	Sildenafil (N=89)	Placebo (N=91)	Absolute Difference†	P Value
Pulmonary function				
Forced vital capacity (% of predicted value)	-0.97 (-2.00 to 0.06)	-1.29 (-2.30 to -0.28)	0.32 (-1.12 to 1.76)	0.66
Carbon monoxide diffusion capacity (% of predicted value)	-0.33 (-1.36 to 0.71)	-1.87 (-2.91 to -0.83)	1.55 (0.08 to 3.01)	0.04
Partial pressure of oxygen (mm Hg)	-0.63 (-2.41 to 1.16)	-3.64 (-5.41 to -1.87)	3.02 (0.50 to 5.53)	0.02
Partial pressure of carbon dioxide (mm Hg)	-0.01 (-0.75 to 0.73)	-0.02 (-0.75 to 0.71)	0.01 (-1.03 to 1.05)	0.98
Alveolar-arterial gradient (mm Hg)	0.41 (-1.54 to 2.37)	2.95 (0.99 to 4.92)	-2.54 (-5.31 to 0.23)	0.07
Arterial oxygen saturation (%)	-0.17 (-1.02 to 0.69)	-1.38 (-2.23 to -0.52)	1.21 (0.00 to 2.42)	0.05

Substudy STEP-IPF trial

Chest 2013;doi

Sildenafil: menor canvi en PM6M a les 12 setm en presència de disfunció ventricular dreta

Sildenafil: millora QoL en presència de disfunció ventricular dreta

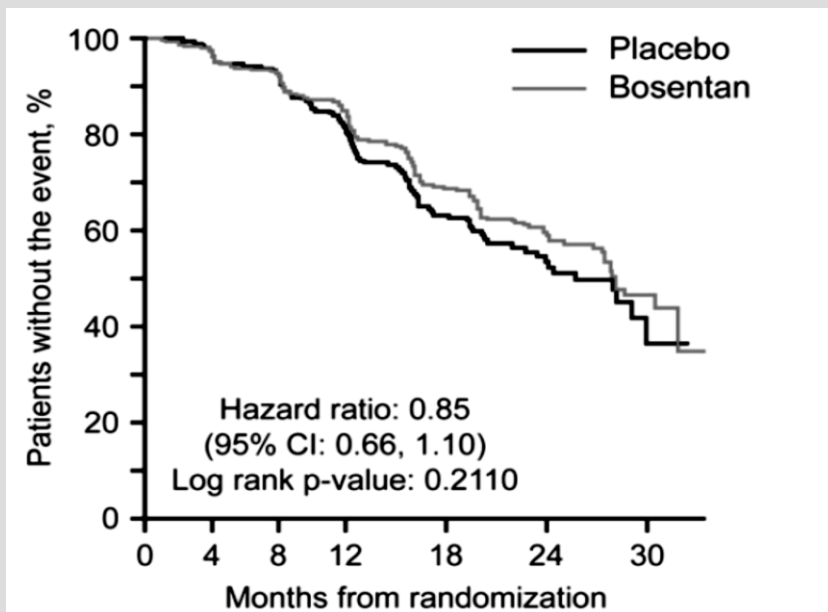


Antagonistes Rc endotelina en el ttm de HP asociada a la FPI

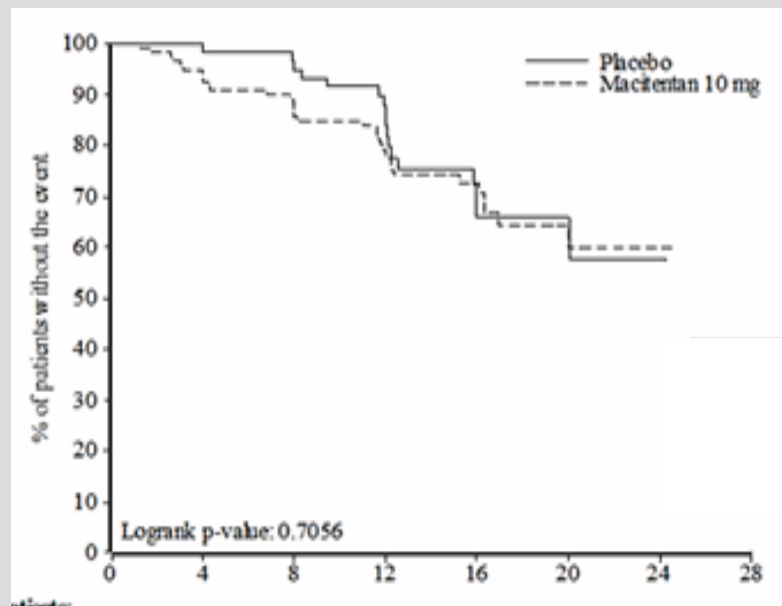
- Bosentan a la FPI (BUILD1, BUILD3)^{1,2}
- Bosentan a la SSc-ILD³
- Macitentan a la FPI (MUSIC)⁴
- Otros CT en progreso en FPI-HP (NCT 00637065)

- (1) King TE Jr *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2008.
- (2) King TE Jr *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2011.
- (3) Seibold JR *et al.* Arthritis Rheum 2010;62:2101.
- (4) King TE Jr *et al.* ATS 2012.

Bosentan (BUILD-3)



Macitentan (MUSIC)



Ambrisentan

en el ttm de HP associada a la FPI

- **ARTEMIS-IPF**

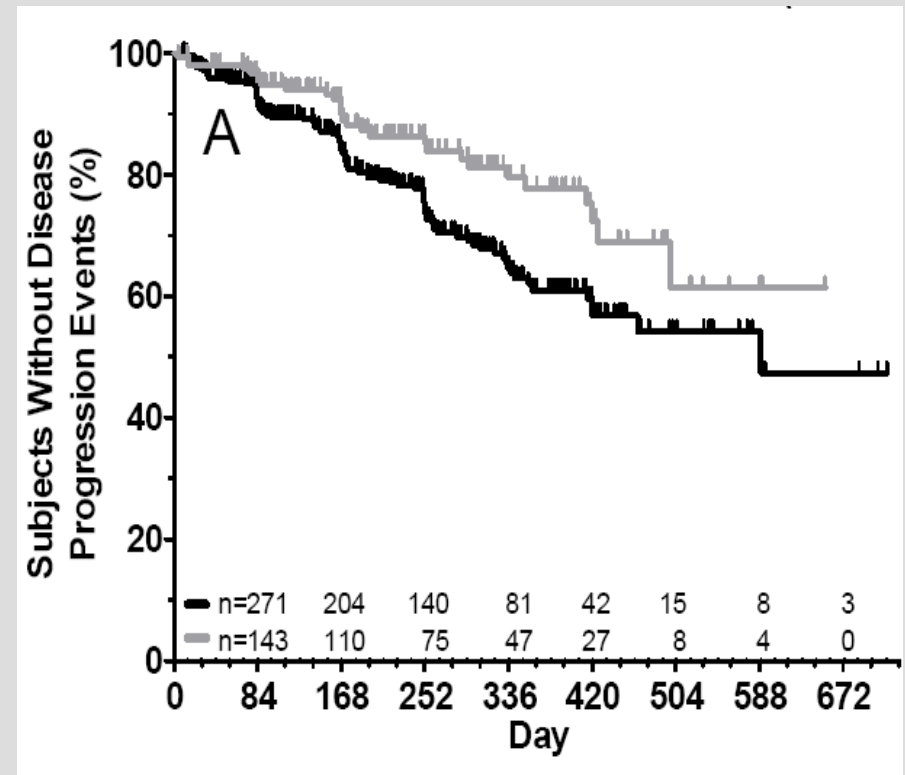
Estudi interromput després d'incloure 492 pacients FPI

- Augment la taxa de progressió de malaltia
- Increment del risc d'hospitalització per probl. resp.

- 54 pacients (11%) tenien una PAP ≥ 25 mmHg – no efecte sobre les variables ppals

- **ARTEMIS-PH**: estratificació per presència d'HP – també interrupció de l'estudi ARTEMIS-IPF

Ambrisentan (ARTEMIS)



Riociguat

en el ttm de HP asociada a la FPI

Preclinical development

Phase I/II trials

Phase III trials

Approval

Soluble guanylate cyclase stimulators/activators in PH (riociguat) *

Nature 2001

J. Biol. Chem. 2004

Circulation 2004/2006

J. Clin. Invest. 2006

Circ. Res. 2009

ERJ 2009, 2010

PH-COPD

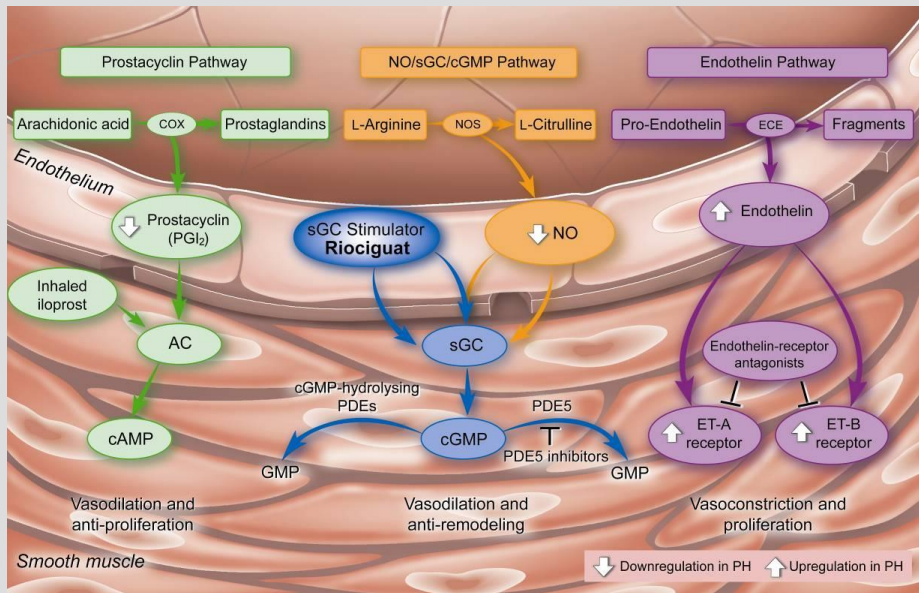
PH-DPLD

PH-diastolic heart failure

PH-systolic heart failure

PAH (PATENT)

CTEPH (CHEST)



Riociguat a la HAP i a la CTEPH

Molecular characterization ✓

Preclinical: *proof of concept* ✓

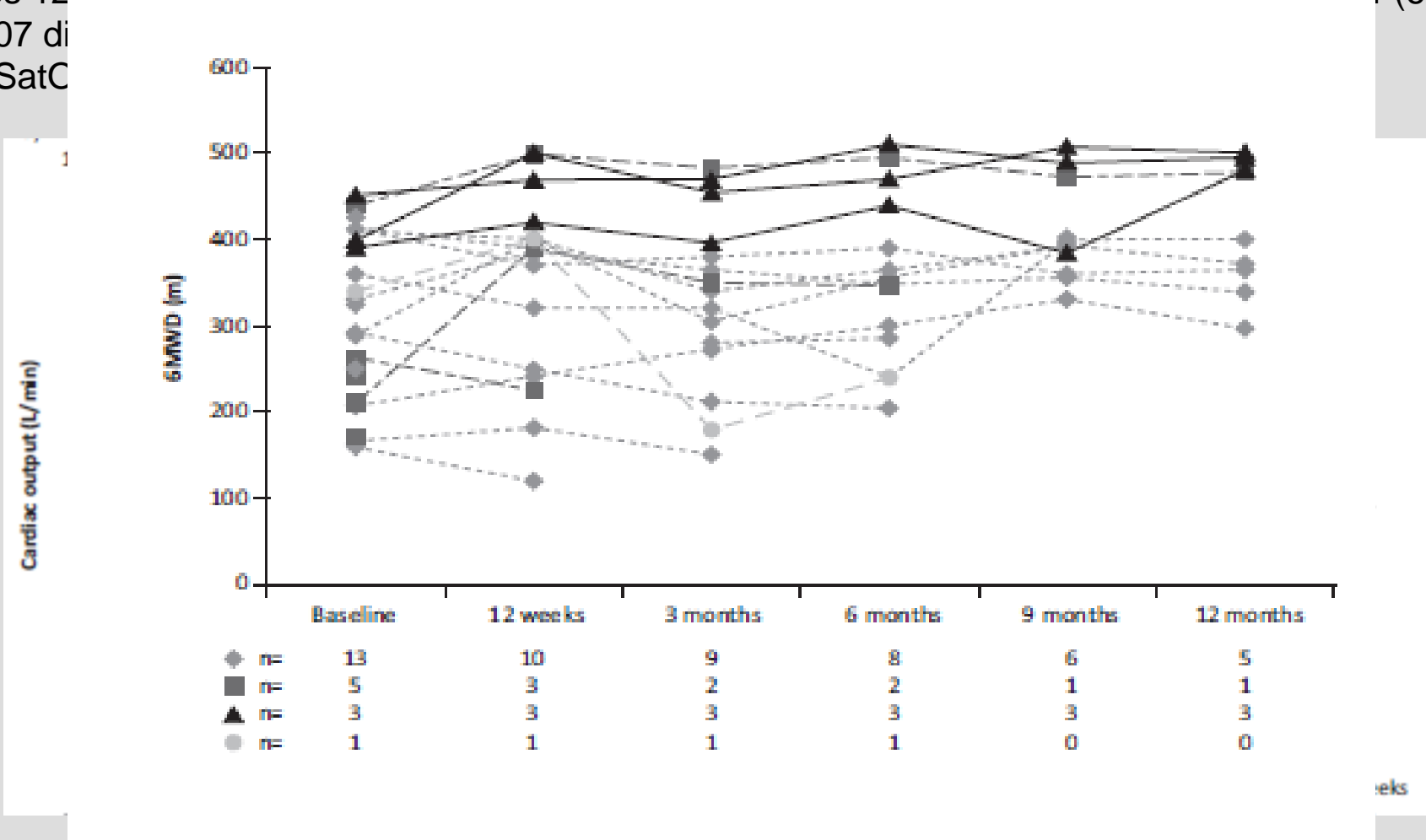
Acute hemodynamics (early phase II; ERJ 2009) ✓

Long term Phase II Study (ERJ 2010) ✓

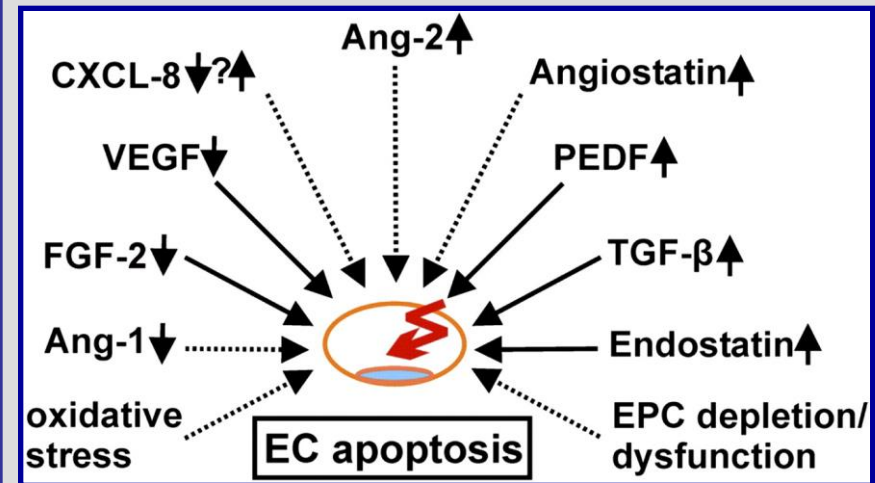
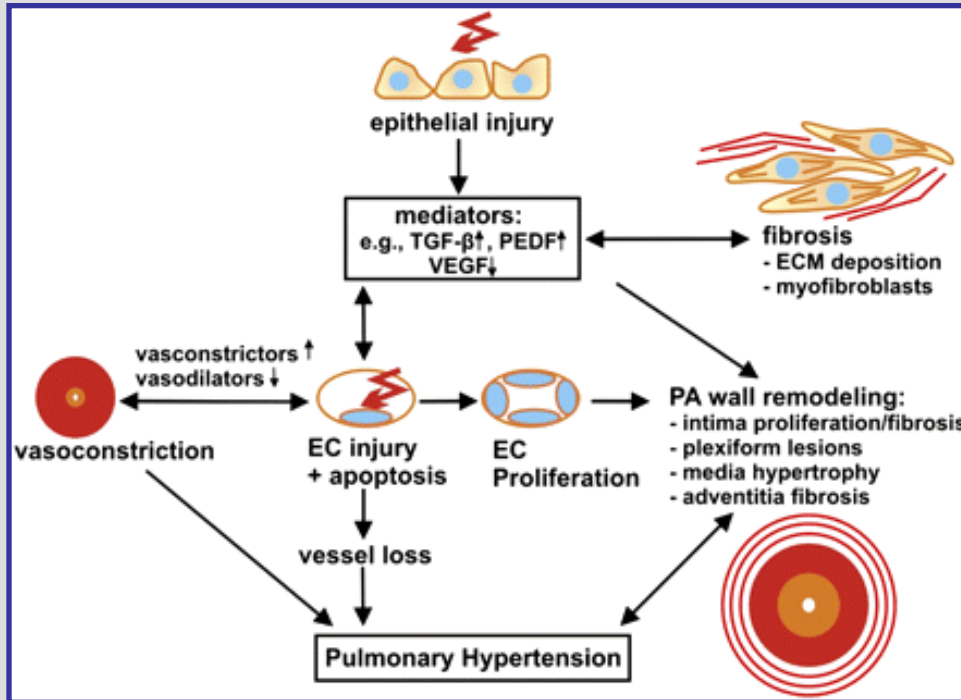
Riociguat

en el ttm de HP associada a la FPI

A les 12 setm, la PM6M va incrementar des de 325 ± 96 m basal fins 351 ± 111 m
 A les 12 setm C.C. va incrementar (4.4 ± 1.5 l/min to 5.5 ± 1.8 l/min) la RVP va disminuir (648 ± 207 di
 La SatC



Noves dianes en el ttm de HP asociada a la FPI



Laszlo Farkas et al. Pulmonary Hypertension and Idiopathic Pulmonary Fibrosis A Tale of Angiogenesis, Apoptosis, and Growth Factors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol* 45:1-15, 2011

Hipertensió Pulmonar associada a la FPI

- RESUM -

- HP és una complicació de la FPI amb una prevalència variable, que implica una menor tolerància a l'esforç i suposa un pitjor pronòstic
- El grau d'HP a la FPI és lleu-moderat
- El dx de sospita és per ecocardiografia Doppler, però el dx de confirmació és hemodinàmic
- Els estudis hemodinàmics s'han de fer quan el dx de la HP tingui implicacions clíniques

Tractament de HP associada a la FP

- RESUM-

- Si hipoxèmia
 - Oxigen continu domiciliari
- Si associada a malaltia del tx connectiu
 - Considerar com PAH-CTD
- PH “out of proportion”
 - Enviar a centres de referència
 - Tractament específic d'HAP en el contexte d'assaigs clínics i registres
- PH moderada o “proporcional” a la severitat de la malaltia
 - No recomenat tractar amb terapia específica d'HAP



**MOLTES
GRÀCIES**